

Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. G. Kindermann

INTRAUTERINE MANGELENTWICKLUNG UND HEPARINBEHANDLUNG

**Eine epikritische Analyse einer an
143 Patientinnen mit intrauteriner
Mangelentwicklung durchgeführten
Heparinbehandlung in den Jahren 1969 bis 1977**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ansgar Pett
Berlin

1983

Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. G. Kindermann

Intrauterine Mangelentwicklung und Heparinbehandlung
Eine epikritische Analyse einer an 143 Patientinnen mit
intrauteriner Mangelentwicklung durchgeführten Heparin-
behandlung in den Jahren 1969 bis 1977

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ansgar Pett
Berlin

Referent: Prof. Dr. med. H. Hoffbauer
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Martius

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6. Juni 1983

I.	Einleitung	1
II.	Material und Methode	3
III.	Ergebnisse	6
1.	Anamnese	6
1.1	Alter der Mütter	6
1.2	Familienstand der Mütter	8
1.3	Angaben über den Beruf der Mütter	9
1.4	Angaben über den Beruf der Väter	10
1.5	Angaben über vorausgegangene Erkrankungen	11
1.6	Zyklusanamnese der Mütter	12
1.7	Angaben über den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft	13
1.8	Parität der Mütter	13
1.9	Angaben über die Häufigkeit vorausgegangener Aborte bzw. Interruptiones	15
2.	Schwangerschaftsverlauf und Heparinbehandlung	15
2.1	Woche der ersten Ultraschalluntersuchung	15
2.2	Schwangerenberatung	16
2.3	EPH-Gestose	17
2.4	HPL	22
2.5	Heparinbehandlung	29
2.6	Applikationsart	30
2.7	Weitere therapeutische Maßnahmen	32
3.	Geburt	34
3.1	Neugeborenen-erstuntersuchungsbefund	34
3.2	Lebensfrische des Kindes (Apgar)	35
3.3	Geschlecht	39
3.4	Gewicht	39
3.5	Perinatale Mortalität	40
3.6	Mißbildungen	43
3.7	Art der Entbindung	44
3.8	Farbe des Fruchtwassers	45
3.9	Plazentagewicht	46
IV.	Diskussion	49
V.	Zusammenfassung	55
VI.	Literatur	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Bei der intrauterinen Mangelentwicklung handelt es sich um ein körperliches Nichtgedeihen während des pränatalen Lebens (46). Damit sind also solche Neugeborenen gemeint, welche entsprechend ihrer Tragzeit ein zu niedriges Geburtsgewicht haben. Das für die Tragzeit entsprechende Gewicht wird bei verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. Hier spielen sicherlich geographischer Standort, Ernährung, Rasse usw. eine wesentliche Rolle. In dieser Arbeit werden die von Hosemann angegebenen Standardgewichtskurven verwendet, da diese den in Deutschland gegebenen Verhältnissen am nächsten zu kommen scheinen (34). Man spricht im allgemeinen dann von einer Mangelentwicklung, wenn das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile liegt.

In der Literatur hat sich für diese untergewichtigen Kinder eine einheitliche Nomenklatur noch nicht durchgesetzt. So werden Begriffe wie fetale Mangelentwicklung, intrauterine Dystrophie, intrauterine Retardierung, small-for-date-babies, chronic fetal distress, intrauterin-growth-retardation, pseudoprematuraty, fetal malnutrition und dismaturity im allgemeinen als Synonyme gebraucht.

Nach Kyank ist in Mitteleuropa in 1 bis 4 % mit dem Vorkommen intrauterin mangelentwickelter Neugeborener zu rechnen (42). Dies wird von anderen Autoren bestätigt. Gruenwald gibt die Häufigkeit mit 4 % an (26). Bei einer Untersuchung an der Universitäts-Frauenklinik in Berlin-Charlottenburg für den Zeitraum 1971 bis 1974 wurden ebenfalls ca. 4 % mangelentwickelte Neugeborene ermittelt (55).

Mangelentwickelte Neugeborene zählen zu den Risikokindern mit erhöhter Morbidität. Sie machen etwa 25 bis 40 % der perinatalen Mortalität aus (42).



Häufige subpartuale Komplikationen sind Hypoxie und Azidose, welche durch die verminderten placentaren Reserven mit verursacht werden. Bedingt durch die geringen Glykogenreserven neigen mangelentwickelte Neugeborene häufig zu postnatalen Hypoglykämien. Verglichen mit gleichgewichtigen Frühgeborenen überflügeln die mangelentwickelten Neugeborenen diese zunächst in ihrem somatischen Wachstum. Nach 3 Monaten haben die Frühgeborenen jedoch das Gewicht der Mangelgeborenen erreicht und im späteren Leben ist das Wachstum der mangelentwickelten Kinder gegenüber den Frühgeborenen deutlich verzögert (19). Auch die geistige Entwicklung soll im Vergleich zu Frühgeborenen deutlich unter der Norm bleiben. Bei einer beträchtlichen Minderheit mangelentwickelt geborener Kinder wurden im späteren Leben ein erniedrigter IQ, verminderte Schulleistung oder beides angetroffen (17). In einer retrospektiven Untersuchung in den USA von Fitzhardinge et al. (21) wiesen 33% der Jungen und 26% der Mädchen eine verzögerte Sprachentwicklung auf. In der gleichen Studie zeigte sich eine hohe Inzidenz (25%) von geringen EEG-Abweichungen. Von anderen Autoren wurden diese Befunde zum großen Teil bestätigt (7,57,60,62).

Die intrauterine Mangelentwicklung kommt in der Regel durch eine intrauterine Mangelerkennung zustande, wobei der Plazenta als Austauschorgan eine zentrale Bedeutung zukommt. Viele Autoren haben auf eine Hypoplasie der Plazenta bei intrauteriner Mangelentwicklung hingewiesen (3, 11, 29, 50). Histologisch findet man in den Plazenten mangelentwickelter Neugeborener ausgedehnte Fibrinablagerungen in den dezidualen Gefäßen bzw. Spiralarterien, und zwar nicht nur in den Lumina, besonders im Bereich arterieller Läsionen, sondern auch in den Gefäßwänden sowie im intervillösen Raum (31,35,48,59).

Diese Fibrinablagerungen stellen neben den bekannten strukturellen Veränderungen der Zotten (16) einen zusätzlichen, aber schwerwiegenden Schädigungsfaktor dar, der die Blutversorgung des Feten beeinträchtigt und von entscheidender Bedeutung für sein Schicksal sein kann. Durch Hemmung der Blutgerinnung mit Heparin kann man, bei rechtzeitig einsetzender Behandlung, diese Fibrinablagerungen in der Intermediärzone der Plazenta verhindern oder wenigstens für die Funktion des Organs auf ein erträgliches Maß reduzieren.

Die Ergebnisse einer an 143 Patientinnen durchgeführten Heparinbehandlung werden in dieser Arbeit vorgestellt.

II. Material und Methode

In der vorliegenden Arbeit stand mir das Material der perinatologischen Abteilung Prof. Hoffbauer an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg zur Verfügung.

Es wurden in dem Zeitraum von 1969 bis 1977 an 143 Patientinnen mit intrauteriner Mangelentwicklung eine Heparinbehandlung durchgeführt. Dabei wurde nur an solchen Patientinnen eine Behandlung durchgeführt, bei denen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte, daß es sich tatsächlich um eine intrauterine Mangelentwicklung handelte und nicht etwa um eine fragliche Terminverschiebung. Um dies auszuschließen, wurden nur solche Frauen in das Kollektiv aufgenommen, bei denen entweder eine stabile Zyklusanamnese oder eine Ultraschalluntersuchung bis zur 20. Schwangerschaftswoche vorlag. (Bis zur 20. Schwangerschaftswoche ist mit dem Auftreten einer intrauterinen Mangelentwicklung nicht zu rechnen. Wenn es bis zu diesem Zeitpunkt bei den Messungen zu einer Abweichung von der Standardnormalkurve kommt, ist eher eine Terminverschiebung wahrscheinlich.)

Zusätzliche diagnostische Hinweise lieferten regelmäßige HPL-Untersuchungen im Serum. Östriolbestimmungen im 24-Stunden-Urin und später auch im Serum wurden teilweise durchgeführt aber nicht - insbesondere in den ersten Jahren - mit großer Regelmäßigkeit. Insgesamt lagen bei der Auswertung des Materials zu wenige Daten vor, so daß diese nicht berücksichtigt werden konnten.

In dem hier vorgestellten Kollektiv wurde ein Teil der Kinder mit einem Gewicht, das über der 10. Perzentile lag, geboren. Dies wurde als Behandlungserfolg gewertet. Ein anderer Teil der Kinder blieb trotz Heparinbehandlung mangelentwickelt, d.h. sie lagen mit ihrem Gewicht unter der 10. Perzentile. Dies wurde einerseits auf die Schwere des gefäßbedingten Retardierungsprozesses, andererseits auf die zu spät begonnene Heparinbehandlung zurückgeführt.

Sämtliche Aufzeichnungen über Schwangerschaftsverlauf, Klinikaufnahme, Therapie und Geburt wurden anhand eines aufgestellten Fragenkatalogs durchgesehen. Die so erhaltenen Daten wurden in einen auf den Fragenkatalog abgestimmten Dokumentationsbogen eingetragen; dieser diente dann als Grundlage für die Datenerfassung auf Lochkarten. Die Auswertung dieser Daten erfolgte auf einer Nixdorf EDV-Anlage. Abbildung 1 zeigt die jeweiligen Patientenzahlen in den Jahren 1969 bis 1977.

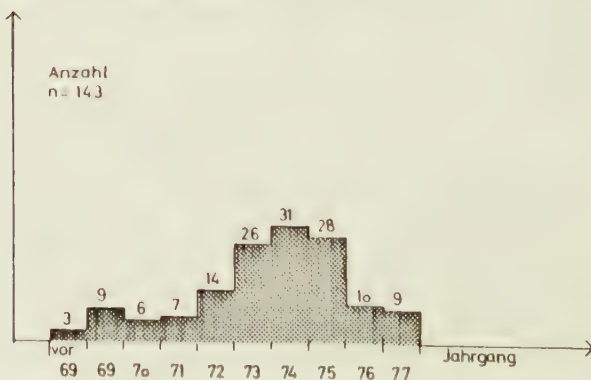


Abb 1. Anzahl der Patientinnen, verteilt auf die einzelnen Jahrgänge

III. Ergebnisse

1. Anamnese

1.1 Alter der Mütter

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der Mütter des Gesamtkollektivs.

Es wurde diese Altersverteilung mit der Altersverteilung eines Normalkollektivs verglichen. Dabei stand die Arbeit von Struck (56) zur Verfügung, der die Altersverteilung zwischen 1963 und 1965 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg untersucht hat (Abb. 3).

Dabei fällt auf, daß das Alter der Schwangeren im Kollektiv dieser Arbeit deutlich zugenommen hat. Nimmt man zum Beispiel die Anzahl der 30-jährigen bis über 40-jährigen zusammen, so kommt man auf einen Prozentsatz von 36,3% in diesem Kollektiv, gegenüber einer Prozentzahl von 24,6% in dem Normalkollektiv von Struck.

Brockmann (10) hat bei einer vergleichenden Untersuchung der Jahrgänge 1967/68 und 1976 an der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin keine signifikante Veränderung im Alter der Mütter festgestellt. Sie fand 1976 gegenüber dem Vergleichszeitraum 1967/68 lediglich eine geringe Verschiebung, nämlich eine leichte Abnahme in der Gruppe der 18- bis 21-jährigen und der 26- bis 29-jährigen und ein Ansteigen in der Gruppe der 34- bis 37-jährigen. Dies könnte ein Hinweis sein, daß das Alter der Mütter auch insgesamt einen geringen Anstieg zu verzeichnen hat.

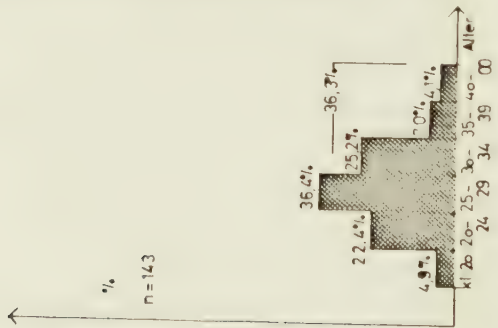


Abb 2 Altersverteilung der Mütter des Gesamt-kollektivs

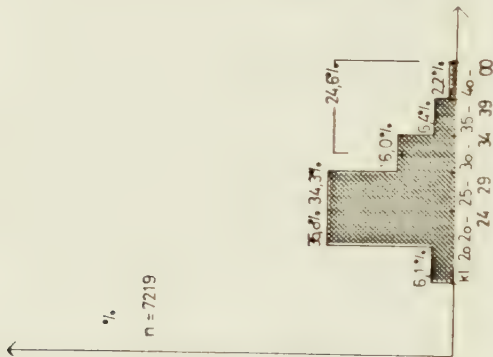


Abb 3 Altersverteilung aller Mütter in den Jahren 1963 bis 1965 an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg. (55)

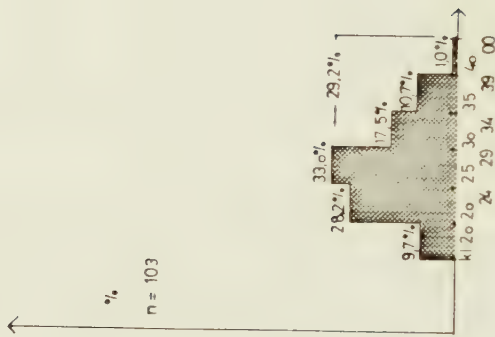


Abb 4 Altersverteilung nicht heparinisierter Mangelentwicklungen in den Jahren 1975 bis 1977 (eigene Zahlen)

Warkany (60) jedenfalls fand ebenfalls eine Häufung intrauteriner Mangelentwicklung bei Müttern in den Altersgruppen über 30 und unter 20. Eine statistisch signifikante Häufung der Altersgruppe unter 20 Jahren konnte in diesem Kollektiv nicht festgestellt werden. Hinzugefügt sei noch eine Abbildung der Altersverteilung von Müttern, die in den Jahren 1975 bis 1977 von einem mangelentwickelten Kind entbunden und vorher nicht mit Heparin behandelt wurden. Es handelt sich dabei um eine eigene Untersuchung (Abb. 4).

Hier zeigt sich ebenfalls eine Häufung der über 30-jährigen Mütter gegenüber dem Normalkollektiv, die jedoch nicht so deutlich ist wie im Kollektiv der heparinbehandelten Mütter. Eine statistisch signifikante Häufung der Mütter unter 20 Jahren ist auch hier nicht anzutreffen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei den Müttern über 30 Jahren gehäuft mit dem Auftreten von intrauterinen Mangelentwicklungen zu rechnen ist, während bei Müttern unter 20 statistisch keine erhöhte Inzidenz gefunden wurde.

1.2 Familienstand der Mütter

In Tabelle 1 wird der Familienstand des Gesamtkollektivs vorgestellt:

Familienstand	n	n %
keine Angabe	4	2,8
ledig	6	4,2
verheiratet	127	88,8
geschieden	6	4,2
Summe	143	100,0

Tab. 1: Familienstand heparinbehandelter Mütter.

Es hat sich gezeigt, daß in dem Kollektiv der ledigen und geschiedenen Mütter trotz einsetzender Heparinbehandlung kein einziges reif geborenes Kind (Perzentile über 10) geboren wurde, während bei den verheirateten Frauen die Zahl der normalgewichtigen Kinder immerhin bei 47% lag (Tab. 2). Unter den 12 Kindern hatten 6 eine schwere und 6 eine nur leichte Mangelentwicklung.

Familienstand	mangelentwickelt Perz. < 10	normalgewichtig Perz. > 10	Summe
keine Angabe	50 % n = 2	50 % n = 2	2,8 % n = 4
verheiratet	52,76 % n = 67	47,24 % n = 60	88,81% n = 127
ledig/gesch.	100 % n = 12	---	8,4 % n = 12
Summe	56,64 % n = 81	43,36 % n = 62	100,0 % n = 143

Tab. 2: Familienstand heparinbehandelter Mütter in Beziehung zur Perzentile

Wegen der geringen Anzahl der Fälle bei den ledigen und geschiedenen Müttern läßt diese Tatsache allenfalls eine Tendenz erkennen, nicht jedoch eine signifikante Aussage.

1.3 Angaben über den Beruf der Mütter

Die Aufstellung über die Berufsverteilung der Mütter des Gesamtkollektivs ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Berufe	n	%
keine Angaben	3	1,10
Arbeiter	14	9,79
Angestellte	50	34,97
Selbständige	2	1,40
Beamte	12	8,39
Akademiker	28	19,59
Hausfrauen	30	20,98
arbeitslos	4	2,80
Summe	143	100,00

Tab. 3: Berufsverteilung der Mütter

Ein gehäuftes Auftreten bestimmter Berufsgruppen - insbesondere sozial schwacher Berufsgruppen - konnte in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

1.4 Angaben über den Beruf der Väter

Die Aufstellung über die Berufsverteilung der Väter aus diesem Kollektiv ist der Tabelle 4 zu entnehmen:

Berufe	n	%
keine Angabe	12	8,39
Arbeiter	44	30,77
Angestellte	31	21,68
Selbständige	12	8,39
Beamte	8	5,59
Akademiker	34	23,78
arbeitslos	2	1,40
Summe	143	100,00

Tab. 4: Berufsverteilung der Väter

Auch in diesem Kollektiv zeigt sich kein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten einer bestimmten Berufsgruppe.

1.5 Angaben über vorausgegangene Erkrankungen

Erfaßt wurden sämtliche Erkrankungen, die anamnestisch von den Frauen angegeben wurden. Bis auf die Angabe über präexistente Nierenerkrankungen nahmen alle anderen Erkrankungen einen verschwindend geringen Anteil ein. Daher wird im folgenden nur auf die Häufigkeit präexistenter Nierenerkrankungen (im wesentlichen Pyelonephritis) eingegangen.

Die Häufigkeit präexistenter Nierenerkrankungen in dem Kollektiv heparinbehandelter Mütter ist der Tabelle 5 zu entnehmen:

Niere	mangelentwickelt	normalgewichtig	Summe
keine Angaben	63,64 % (n = 7)	36,36 % (n = 4)	7,69 % (n = 11)
vorhanden	75,00 % (n = 27)	25,00 % (n = 9)	25,17 % (n = 36)
nicht vorhanden	48,96 % (n = 47)	51,04 % (n = 49)	67,13 % (n = 96)
Summe	56,64 % (n = 81)	43,36 % (n = 62)	100,00 % (n = 143)

Tab. 5: Die Häufigkeit präexistenter Nierenerkrankungen in dem Kollektiv heparinbehandelter Mütter

Insgesamt gaben von dem Gesamtkollektiv 25,17% (n = 36) der Mütter eine Nierenerkrankung in der Vorgeschichte an. In dieser Gruppe war das Vorkommen einer Mangelentwicklung trotz Heparinbehandlung mit 75 % gegenüber der Gruppe ohne präexistente Nierenerkrankungen mit dem Vorkommen einer Mangelentwicklung von 48,96% (n = 47) deutlich erhöht. Es ist also anzunehmen, daß das Vorhandensein einer präexistenten Nierenerkrankung in der Anamnese das Vorkommen einer Mangelentwicklung zumindest begünstigt. Auch Wulf (63) hat auf diesen Tatbestand in einer Übersichtsarbeit über das Plazentainsuffizienzsyndrom hingewiesen.

1.6 Zyklusanamnese der Mütter

Sämtliche Angaben der Mütter hinsichtlich der Regelanamnese (Abstand der Regelblutungen und Blutungsdauer) wurden erfaßt. Auf eine tabellarische Aufstellung über die Blutungsdauer wird hier verzichtet, da der überwiegende Teil der Mütter eine normale Blutungsdauer hatte. Tabelle 6 faßt die Angaben der Mütter über die Regelanamnese zusammen. Hierbei wurde ein Zyklusabstand zwischen 26 und 30 Tagen als eine normale Regelanamnese bezeichnet. Alle Abweichungen davon (also ein Zyklusabstand unter 26 Tagen oder über 30 Tagen) wurde als atypische Regelanamnese bezeichnet.

Regelanamnese	mangelentwickelt Perz. < 10	normalgewichtig Perz. > 10
keine Angabe	9,9 % (n = 8)	6,5 % (n = 4)
normal (26 - 30 d)	63,0 % (n = 51)	77,4 % (n = 48)
atypisch (< 26 d u. > 30 d)	27,1 % (n = 22)	16,1 % (n = 10)
Summe	100,0 % (n = 81)	100,0 % (n = 62)

Tab. 5: Regelanamnese heparinbehandelter Mütter

Dabei fällt bei der Gruppe mit atypischer Regelanamnese gegenüber der Gruppe mit normaler Regelanamnese eine Häufung mangelentwickelter Neugeborener auf. Dies könnte ein Hinweis über das gehäufte Auftreten von intrauterinen Mangelentwicklungen bei Frauen mit atypischer Regelanamnese sein. Ein möglicher Einwand, daß es sich nicht um eine Mangelentwicklung sondern doch um einen möglichen Terminirrtum handelt, wird dadurch entkräftet, daß die Kinder bei der Geburt klinisch tatsächlich mangelentwickelt waren (s. Kap. III.3.1).

1.7 Angaben über den Nikotinkonsum während der Schwangerschaft

Die Angaben über den Nikotinkonsum sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Dabei wurden alle Raucherinnen wegen der geringen Anzahl des Kollektivs in einer Rubrik zusammengefaßt. Die Angaben über die tatsächlich gerauchten Zigaretten pro Tag variierten beträchtlich. Sie reichten von bis zu 4 gerauchten zu über 25 gerauchten Zigaretten pro Tag. Diese Angaben sind sicherlich mit Vorsicht zu betrachten, da Raucher eher dazu neigen, einen zu niedrigen Zigarettenkonsum anzugeben als einen zu hohen.

	mangelentwickelt Perz. < 10	normalgewichtig Perz. > 10	Summe
Nichtraucher	52,26 % n = 58	47,75 % n = 53	77,62% n = 111
Raucher	62,50 % n = 20	37,50 % n = 12	22,38% n = 32
Summe	56,64 % n = 81	43,36 % n = 62	100,00% n = 143

Tab. 7: Angaben zum Rauchen während der Schwangerschaft

Es zeigt sich, daß ein erfreulich hoher Anteil (77,62%) der werdenden Mütter zu den Nichtrauchern zählt. Diese brachten auch zu 47,75% ein normalgewichtiges Kind zur Welt. Demgegenüber stand ein Prozentsatz von 37,5% normalgewichtiger Kinder bei den Raucherinnen. Über das höhere Auftreten von intrauterinen Mangelentwicklungen bei rauchenden Müttern wurde in verschiedenen Arbeiten berichtet (8,28,63).

1.8 Parität der Mütter

Die Mütter wurden hinsichtlich ihrer Parität in zwei Gruppen aufgeteilt: Erstparae und Zweit- und Mehrparae.

Das Vorkommen von Normalgeborenen und Mangelgeborenen in dem Kollektiv heparinbehandelter Frauen ist der Tabelle 8 zu entnehmen:

Parität	mangelentwickelt Perz. < 10	normalentwickelt Perz. > 10	Summe
I. Parae	62,32 % n = 43	37,68 % n = 26	48,25% n = 69
II.- und Mehr- parae	51,35 % n = 38	48,65 % n = 36	51,75% n = 74
Summe	56,64 % n = 81	43,36 % n = 63	100,00% n = 143

Tab. 8: Das Vorkommen von Normalgeburten und Mangelgeborenen in dem Kollektiv heparinbehandelter Frauen

Nimmt man die Summe der Mangelgeborenen und der Normalgeborenen zusammen, so fallen zwischen den Erstparae mit 48,25% und Zweit- und Mehrparae mit 51,75% keine Unterschiede auf. Allerdings überwiegen bei den Erstparae die Mangelentwicklungen mit 62,32% gegenüber den Normalgewichtigen mit 37,68%. Da man davon ausgehen kann, daß bei nichteinsetzender Heparinbehandlung auch die Normalgewichtigen mangelentwickelt geboren worden wären, sind diese Ergebnisse schwierig zu beurteilen. Storp berichtet in seiner Arbeit über das Vorkommen von Mangelgeborenen:

"Mütter einer bestimmten Parität sind somit nicht in einem besonderen Maße für die Geburt eines Frühgeborenen, Mangelgeborenen oder Frühmangelgeborenen prädestiniert." (55)

Frederick-North (22) dagegen hat in seiner Studie von 1966 ein gehäuftes Auftreten von Mangelentwicklungen bei Primiparae gesehen. Eine abschließende Beurteilung läßt das Zahlenmaterial dieser Arbeit nicht zu.

1.9 Angaben über die Häufigkeit vorausgegangener Aborte bzw. Interruptiones

Die Angaben über die Häufigkeit vorausgegangener Aborte bzw. Interruptiones zeigt die Tabelle 9:

Anamnese	mangelentwickelt Perz. < 10	normalgewichtig Perz. > 10	Summe.
keine Aborte bzw. Interruptiones	56,86 % n = 58	43,14 % n = 44	71,33% n = 102
Aborte bzw. Interruptiones	56,10 % n = 23	43,90 % n = 18	28,67% n = 41
Summe	56,44 % n = 81	43,36 % n = 62	100,00% n = 143

Tab. 9: Angaben über die Häufigkeit vorausgegangener Aborte bzw. Interruptiones

Fast jede dritte Frau gab bei der Anamnese an, wenigstens einen Abort bzw. eine Interruptio gehabt zu haben. Dagegen gaben 71,33% der Frauen keinen Abort bzw. keine Interruptio an. In beiden Gruppen wurden gleichviel mangelentwickelte und normalentwickelte Kinder geboren.

2. Schwangerschaftsverlauf und Heparinbehandlung

2.1 Woche der ersten Ultraschalluntersuchung

Wie bereits betont wurde, ist zum objektiven Ausschluß einer Terminverschiebung eine Ultraschalluntersuchung bis zu der 20. Schwangerschaftswoche von großem Interesse, weil bis zu diesem Zeitpunkt eine intrauterine Mangelentwicklung noch nicht manifest wird. Es wurden routinemäßig der biparietale Durchmesser und der Thoraxquerdurchmesser gemessen. Tabelle 10 zeigt, wann in dem hier vorgestellten Kollektiv die erste Ultraschallmessung durchgeführt wurde:

Woche des I. US	Patientenanzahl (%/n)
bis SSW 19	58,04 / 83
SSW 20 - SSW 29	40,56 / 58
SSW 30 - SSW 39	1,40 / 2
Summe	100,00 / 143

Tab. 10: Schwangerschaftswoche der ersten Ultraschalluntersuchung

Aus der Tabelle 10 geht hervor, daß bei 58,04% der Patientinnen eine Ultraschalluntersuchung bis zu der 20. Schwangerschaftswoche vorlag. Somit war eine Terminverschiebung unwahrscheinlich. Der Rest des Kollektivs hatte eine stabile Regelanamnese, so daß aus diesem Grund eine Terminverschiebung nicht anzunehmen war.

2.2 Schwangerenberatung

Tabelle 11 gibt die Häufigkeit des Aufsuchens der Schwangerenberatung in Abhängigkeit von der Geburtsperzentile wieder:

Häufigkeit	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2 - 5	Perz. 6 -10	Perz. > 10	Summe
0	11 (55%)	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	20 (13,99%)
1	3 (30%)	4 (40%)	1 (10%)	2 (20%)	10 (6,99%)
2	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	4 (40%)	10 (6,99%)
3	1 (11,11%)	2 (22%)	1 (11/11%)	5 (55,56%)	9 (6,29%)
4	1 (20%)	2 (40%)	---	2 (40%)	5 (3,50%)
5	---	6 (37,5%)	3 (18,75%)	7 (43,75%)	16 (11,19%)
6	2 (14,29%)	2 (14,29%)	4 (28,57%)	6 (42,86%)	14 (9,79%)
7	---	3 (23,08%)	4 (30,77%)	6 (46,15%)	13 (9,09%)
8	---	---	---	8	8 (5,59%)
9	2 (40%)	---	1 (20%)	2 (40%)	5 (3,50%)
10	---	---	2 (28,57%)	5 (71,43%)	7 (4,90%)
11	---	---	---	5	5 (3,50%)
12	---	1 (20%)	---	4 (80%)	5 (3,50%)
13	---	3 (42,86%)	3 (42,86%)	1 (14,29%)	7 (4,90%)
14	---	---	1 (50%)	1 (50%)	2 (1,40%)
15	---	---	2	---	2 (1,40%)
16	1 (50%)	---	---	1 (50%)	2 (1,40%)
17	---	---	---	---	---
18	---	---	---	---	---
über 18	1 (33,33%)	---	2 (66,67%)	---	3 (2,10%)
Summe	24 (16,78%)	29 (20,28%)	28 (19,58%)	62 (43,36%)	143 (100,00%)

Tab. 11: Häufigkeit des Aufsuchens der Schwangerenberatung in Abhängigkeit zu der Perzentile

Man sieht deutlich eine Abnahme insbesondere der schweren Mangelentwicklungen, je häufiger die Patientinnen in der Schwangerenberatung gewesen waren. Durch den häufigen Besuch der Schwangerenberatung war sicherlich eine frühe Erkennung der Mangelentwicklung und damit eine rechtzeitige Therapie möglich.

2.3 EPH-Gestose

Tabelle 12 zeigt zunächst das Auftreten von einer EPH-Gestose in dem hier vorgestellten Kollektiv in Gegenüberstellung zu der Geburtsperzentile. Dabei wurden alle Fälle berücksichtigt, egal, ob es sich um eine Mono-, Bi- oder Trisymptomatische EPH-Gestose handelte.

EPH-Gestose	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10	Summe
vorhanden	23,64 % n = 13	21,82 % n = 12	14,54 % n = 8	40,00 % n = 22	38,46 % n = 55
	60 % (n = 33)				
nicht vorhanden	12,50 % n = 11	19,32 % n = 17	22,73 % n = 20	45,45 % n = 40	61,54 % n = 88
	54,55 % (n = 48)				
Summe	16,78 % n = 24	20,28 % n = 29	19,58 % n = 28	43,36 % n = 61	100,00 % n = 143

Tab. 12: Häufigkeit der EPH-Gestose in Gegenüberstellung zu der Perzentile

Aus der Tabelle 12 ist ersichtlich, daß eine EPH-Gestose in dem Kollektiv mit einer Häufigkeit von 38,46% auftrat. Sie verdeutlicht weiterhin eine Häufung von schwersten Mangelentwicklungen (Perzentile 1 und unter 1) mit 23,64% gegenüber 12,5% bei Patienten ohne EPH-Gestose. Faßt man alle Mangelentwicklungen zusammen (Perzentile unter 1 bis Perzentile 10), so sind keine Unterschiede zwischen Patientengruppen mit EPH-Gestose und ohne EPH-Gestose mehr festzustellen. Die Häufigkeit der EPH-Gestosen bei intrauteriner Mangelentwicklung wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Hoffbauer (30) gibt die Häufigkeit der EPH-Gestose bei intrauteriner Mangelentwicklung mit etwa 60% an. Frederick-North (22) fand in seiner Studie nur bei 21% der Mütter mit intrauteriner Mangelentwicklung eine EPH-Gestose.

Die Gruppe der Patientinnen mit EPH-Gestose wurde nun weiterhin hinsichtlich der Einzelsymptomatik der EPH-Gestose (Ödeme, Proteinurie und Bluthochdruck (RR)) aufgeschlüsselt.

Aus der Tabelle 13 ist die Häufigkeit und Schwere des Bluthochdrucks in Gegenüberstellung zum Grad der Mangelentwicklung (Perzentile) ersichtlich. Dabei wurde die Schwere des Bluthochdrucks in drei Gruppen unterteilt:

1. Leichte Hypertonie: Systolische Werte von 140 bis 160 mmHg zu diastolischen Werten von 95 bis 110 mmHg.
2. Mittelschwere Hypertonie: Systolische Werte von 160 bis 180 mmHg zu diastolischen Werten von 110 bis 120 mmHg.
3. Schwere Hypertonie: Systolische Werte über 180 mmHg und diastolische Werte über 120 mmHg.

Blutdruck (mmHg)	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10	Summe	
normal	11,70 % n = 11	18,09 % n = 17	23,40 % n = 22	46,81 % n = 44	65,73 % n = 94	
	53,19 % (n = 50)					
leicht 140-160/ 95-110	8,33 % n = 1	16,67 % n = 2	25,00 % n = 3	50,00 % n = 6	8,39 % n = 12	34,27 % n = 49
	50,00 % (n = 6)					
mittel 160-180 110-120	35,29 % n = 6	23,53 % n = 4	5,88 % n = 1	35,29 % n = 6	11,89 % n = 17	
	64,70 % (n = 11)					
schwer > 180/ > 120	30,00 % n = 6	30,00 % n = 6	10,00 % n = 2	30,00 % n = 6	13,99 % n = 20	
	70,00 % (n = 14)					
Summe	16,78 % n = 24	20,28 % n = 29	19,58 % n = 28	43,36 % n = 61	100,00 % n = 143	

Tab. 13: Häufigkeit und Schwere des Bluthochdrucks in Gegenüberstellung zum Grad der Mangelentwicklung (Perzentile)

Man ersieht aus Tabelle 13, daß bei 34,27% der Patientinnen eine Hypertonie auftrat. Es ist auch zu erkennen, daß bei einer Zunahme des Schweregrades der Hypertonie die Zahl der normalgewichtigen Kinder ab- und die Zahl der mangelentwickelten Kinder - insbesondere die der schwer mangelentwickelten - zunimmt.

Tabelle 14 zeigt Häufigkeit und Schweregrad der Proteinurie in Gegenüberstellung zum Schweregrad der Mangelentwicklung (Perzentile). Es wurden hierbei die Angaben aus Krankengeschichten bzw. Schwangerenberatungsbogen verwendet, wo eine leichte Proteinurie mit "+", eine mittelschwere Proteinurie mit "++" und eine schwere Proteinurie mit "+++" bezeichnet wurde.

Proteinurie	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10	Summe	
nicht vor- handen	15,57 % n = 19	19,67 % n = 24	20,49 % n = 25	44,26 % n = 54	85,31 % n = 122	
	55,74 % (n = 68)					
leicht (+)	---	---	33,33 % n = 1	66,67 % n = 2	2,10 % n = 3	
mittel (++)	23,08 % n = 3	30,77 % n = 4	15,38 % n = 2	30,77 % n = 4	9,09 % n = 13	14,69 % n = 21
	69,23 % (n = 9)					
schwer (+++)	40,00 % n = 2	20,00 % n = 1	---	40,00 % n = 2	3,50 % n = 5	
	60% (n=3)					
Summe	16,78 % n = 24	20,28 % n = 29	19,58 % n = 28	43,36 % n = 62	100,00 % n = 143	

Tab. 14: Häufigkeit und Schweregrad der Proteinurie in Gegenüberstellung zu dem Schweregrad der Mangelentwicklung (Perzentile)

Insgesamt 14,69% des Kollektivs wiesen eine Proteinurie verschiedener Schweregrade auf. Auch hier ist eine Tendenz sichtbar, daß mit Zunahme des Schweregrades der Proteinurie häufiger schwere intrauterine Mangelentwicklungen auftreten.

Aus der Tabelle 15 sind Häufigkeit und Schweregrad von Ödemen in Gegenüberstellung zum Schweregrad der intrauterinen Mangelentwicklung (Perzentile) zu ersehen. Hierbei wurden ebenfalls sämtliche Angaben aus den Krankengeschichten bzw. Schwangerenberatungskarten verwendet, wobei eine leichte Ödembereitschaft mit "+", eine mittelschwere mit "++" und eine schwere mit "+++" bezeichnet wurde.

Ödeme	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10	Summe	
nicht vor- handen	14,29 % n = 16	21,43 % n = 24	21,43 % n = 24	42,86 % n = 48	78,32 % n = 112	
	57,14 % (n = 64)					
leicht (+)	10,00 % n = 1	20,00 % n = 2	10,00 % n = 1	60,00 % n = 6	6,99 % n = 10	21,68 % n = 31
	40,00 % (n = 4)					
mittel (++)	33,33 % n = 4	8,33 % n = 1	8,33 % n = 1	50,00 % n = 6	8,39 % n = 12	
	50,00 % (n = 6)					
schwer (+++)	33,33 % n = 3	22,22 % n = 2	22,22 % n = 2	22,22 % n = 2	6,29 % n = 9	
	77,78 % (n = 7)					
Summe	16,78 % n = 24	20,28 % n = 29	19,58 % n = 28	43,36 % n = 62	100,00 % n = 143	

Tab. 15: Häufigkeit und Schweregrad von Ödemen in Gegenüberstellung zu dem Schweregrad der intrauterinen Mangelentwicklung (Perzentile)

Bei 21,68% (n = 31) der Patientinnen waren Ödeme unterschiedlichen Schweregrades nachzuweisen. Die Mangelentwicklung war umso stärker ausgeprägt, je höher der Schweregrad der Ödeme war.

Zusammenfassend kann aus den Daten der Tabellen 13, 14 und 15 der Schluß gezogen werden, daß mit einem Zunehmen des Schweregrades der EPH-Gestose auch ein Zunehmen des Schweregrades der intrauterinen Mangelentwicklung zu beobachten ist.

Der Grund für das gehäufte Auftreten der intrauterinen Mangelentwicklung bei EPH-Gestose ist eine utero-plazentare Minderdurchblutung (43). Schon bei einem leichten Hypertonus nimmt die Uterusdurchblutung um $\frac{1}{3}$ ab, bei einem starken Hypertonus sogar um die Hälfte (45). Daß diese Minderdurchblutung tatsächlich zu einer Retardierung führt, hat Wigglesworth (61) im Tierversuch an der Ratte in einem klassischen Experiment belegt. Er konnte dabei fetale Retardierungen erzeugen, indem er drosselnde Ligaturen um die uterinen Gefäße legte.

Weiterhin kommt es durch die plazentare Minderdurchblutung zu einer Strömungsverlangsamung. Hypozirkulation führt aber bekanntermaßen zu einer Hyperkoagulabilität (43), das heißt zum Freiwerden von Thrombinspuren, zur Thrombozytenaggregation und vielleicht auch zur Freisetzung von plazentarem Thromboplastin - das ja in reichlichem Maße vorhanden ist - und somit zu einer Fibrinausfüllung mit der Folge einer weiteren plazentaren Minderdurchblutung. Diese Zusammenhänge zeigen, daß die EPH-Gestose häufig mit einer intrauterinen Mangelentwicklung vergesellschaftet ist. Dies läßt aber nicht den Umkehrschluß zu, daß eine intrauterine Mangelentwicklung immer durch eine EPH-Gestose bedingt ist, wie die hier vorgestellten Zahlen verdeutlichen.

2.4 HPL

Das Human Placental Lactogen (HPL) ist ein Peptidhormon, welches vom Synzytiotrophoblasten gebildet wird. Es gilt als Indikator für die Plazentafunktion. Abbildung 5 stellt graphisch sämtliche gemessenen HPL-Werte des heparinbehandelten Kollektivs auf dem 90% Vertrauensbereich dar. Die Werte der später intrauterin abgestorbenen Kinder sind mit einem Kreuz versehen, die der lebend geborenen mit einem Punkt. Zur besseren Übersicht wurde die Kurve unterteilt in einen oberen, mittleren und unteren Normbereich.

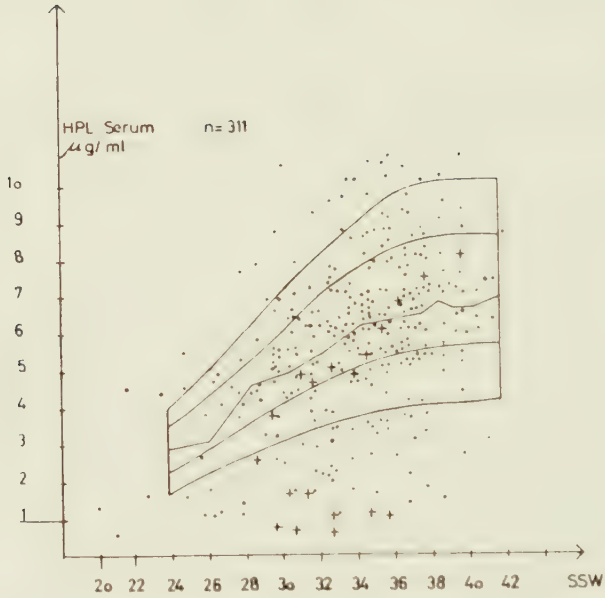


Abb. 5: HPL-Werte des heparinisierten Kollektivs

Aus der Gesamtpunktwolke läßt sich sowohl ein Abweichen der Meßergebnisse nach oben als auch nach unten ersehen. Insgesamt liegen 25 Werte überhalb und 56 Werte unterhalb des 90% Vertrauensbereichs. Dies entspricht einem Prozentanteil von 26,1% an den Gesamtmeßwerten ($n = 311$). Nimmt man die Meßwerte aus dem unteren Normbereich des 90% Vertrauensbereichs und die Werte, die unterhalb des 90% Vertrauensbereichs liegen, zusammen, so kommt man auf eine Anzahl von 92 Meßwerten, was einem Prozentanteil von 29,6% an den Gesamtmeßwerten entspricht. Das heißt, knapp 30% der HPL-Werte in diesem Kollektiv liegen im unteren Normbereich und darunter. Nach Dudenhausen (19) sind bei der intrauterinen Mangelentwicklung sowohl bei der leichten als auch bei der schweren Form signifikant niedriger liegende HPL-Werte zu erwarten. Von anderen Autoren wurde diese Aussage bestätigt (4,27,54). Daß in diesem Kollektiv nicht ein noch höherer Prozentsatz der gemessenen HPL-Werte unterhalb der Norm liegt, kann unter Umständen auf die durchgeführte Heparintherapie zurückgeführt werden. Unterstützt wird diese These auch von anderen Autoren, die ein ähnliches Verhalten der HPL-Werte unter einer Heparin-Therapie beobachtet haben (1,14,40,51).

Anhand von drei Fallbeispielen soll das Verhalten der HPL-Werte unter einer Heparintherapie gezeigt werden (Abbildungen 6 bis 8).

Es wurde bei den Patientinnen ausschließlich eine Heparintherapie durchgeführt. Zusätzliche therapeutische Maßnahmen wie Tokolytika, Bettruhe oder durchblutungsfördernde Medikamente wie z.B. Complamin^R kamen nicht zur Anwendung.

Abbildung 6 zeigt den Fall einer 24-jährigen Zweitpara, bei der sonographisch in der 35. Schwangerschaftswoche eine Retardierung festgestellt wurde. Die Patientin wurde sofort heparinisiert. Die Behandlung konnte über 5 Wochen bis zur Geburt eines reifen Neugeborenen (Perzentile über 20) in der 40. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

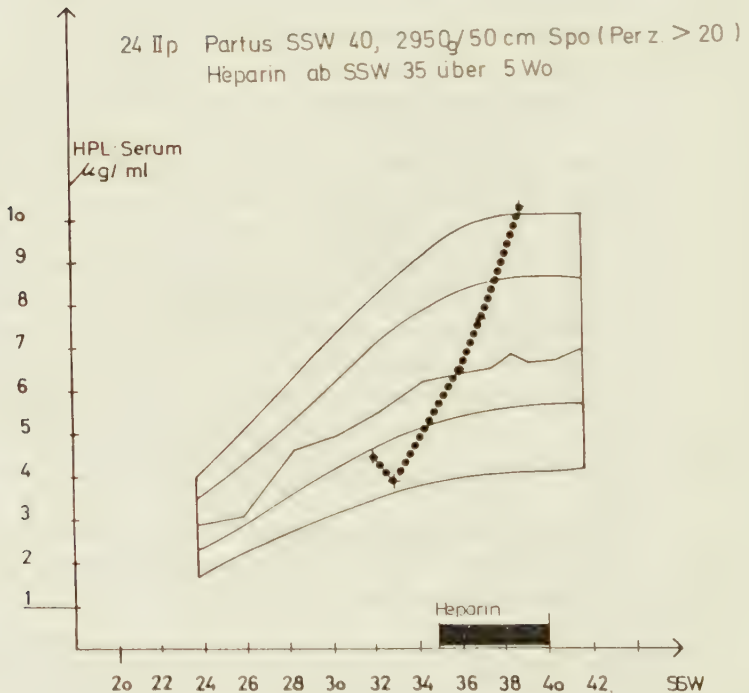


Abb. 6: Verhalten der HPL-Werte unter Heparin.
Fallbsp 1

Man sieht deutlich, daß die HPL-Werte vor Einsetzen der Heparintherapie im unteren Normbereich lagen. Nach Einsetzen der Heparintherapie ist ein deutlicher Anstieg der HPL-Werte zu beobachten.

Abbildung 7 zeigt das Beispiel einer 25-jährigen Zweitpara, wo sonographisch in der 32. Schwangerschaftswoche eine Retardierung festgestellt wurde. Die Patientin wurde nach einer sonographischen Kontrolle in der 33. Schwangerschaftswoche heparinisiert. Die Schwangerschaft konnte bis zur 40. Schwangerschaftswoche fortgesetzt werden. Es kam zur Geburt eines leicht mangelentwickelten Neugeborenen (Perzentile 10).

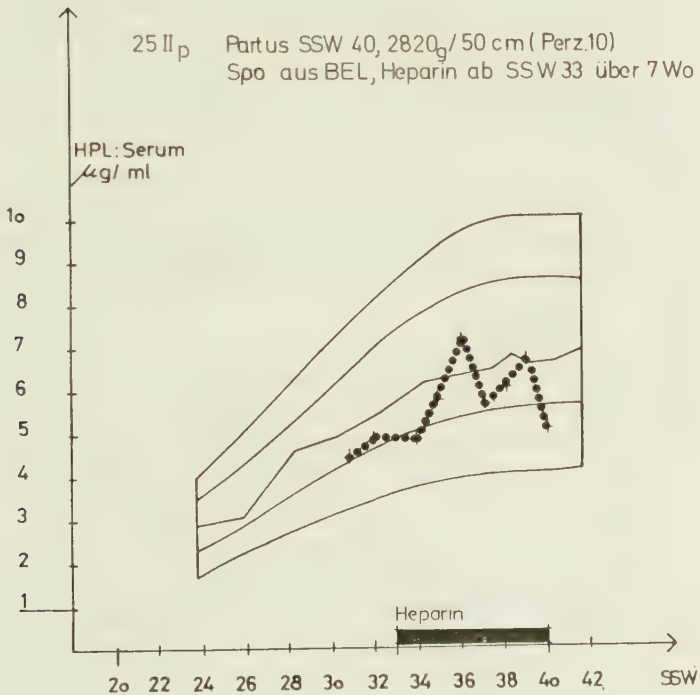


Abb. 7: Verhalten der HPL-Werte unter Heparin.
Fallbsp 2

Es zeigt sich auch hier nach dem Einsetzen der Heparintherapie ein Anstieg der HPL-Werte vom unteren Normbereich auf einen Wert von 7,14. Die Werte bleiben hier bis zur 39. Woche weiterhin im mittleren Normenbereich und sinken erst zum Ende der Schwangerschaft hin wieder in den unteren Normbereich ab.

Abbildung 8 zeigt das Beispiel einer 20-jährigen Drittpara, wo sonographisch in der 30. Schwangerschaftswoche eine Retardierung festgestellt wurde. Die Patientin wurde nach Kontrolle des sonographischen Befundes ab der 32. Woche heparisiert. Die Therapie konnte bis zur 40. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Die Patientin wurde in der 40. Schwangerschaftswoche von einem leicht mangelentwickelten Kind (Perzentile zwischen 5 und 10) entbunden.

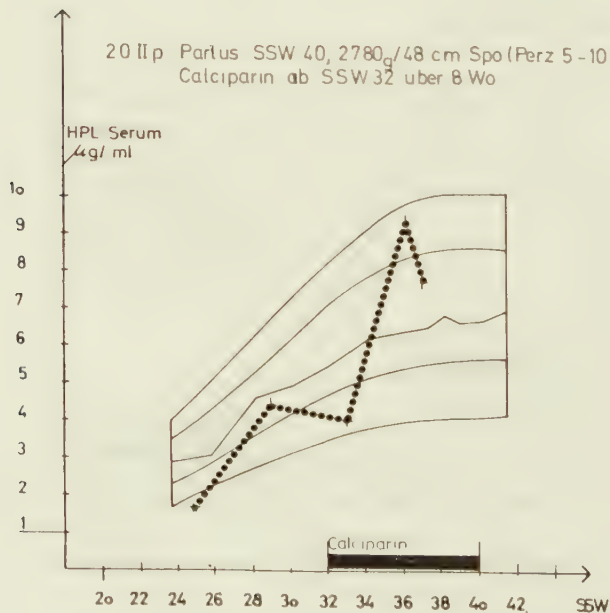


Abb. 8: Verhalten der HPL-Werte unter Heparin
Fallbsp 3

Man sieht hier, daß es nach Einsetzen der Heparintherapie zu einem deutlichen Anstieg des HPL-Wertes auf 9,27 kommt. Der Wert bleibt dann weiter im mittleren Normbereich.

Die drei Fälle - insbesondere Fall 1 und 3 - zeigen auch, daß es trotz normaler HPL-Werte zu einer Mangelentwicklung kommen kann. Dies kann einerseits durch die verbesserte nutritive Versorgung und damit verbesserten endokrinen Funktion der Plazenta unter einer Heparintherapie zustandekommen. Andererseits wurden normale HPL-Werte auch bei Mangelentwicklungen ohne Heparintherapie gemessen. Klei-
nert und Hobbins fanden, daß die HPL-Werte für die antepartuale Diagnose der intrauterinen Mangelentwicklung keine große Aussagekraft haben (28,37).

Ein empfindlicherer Parameter für die Früherkennung der intrauterinen Mangelentwicklung scheint die Östriolbestimmung im Serum zu sein. Nach Fischer (20) ist die Treffsicherheit für die Vorhersage der small-for-date-babies mit 80 bis 90% anzusetzen. Von anderen Autoren wird diese Ansicht zum Teil bestätigt (38,58).

Abschließend kann gesagt werden, daß auch in diesem Kollektiv die Routine-HPL-Bestimmung für die Erkennung einer intrauterinen Mangelentwicklung nicht überzeugte.

2.5 Heparinbehandlung

Aus Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Heparintherapie ersichtlich. Es wurde hier die Behandlungsdauer in Wochen dem Schweregrad der Mangelentwicklung (Perzentile) gegenübergestellt.

Behandlungsdauer in Wochen	n	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10
8 - 28	33	6,1 % n = 2	15,2 % n = 5	12,1 % n = 4	66,7 % n = 22
6 - 8	22	---	4,5 % n = 1	36,4 % n = 8	59,1 % n = 13
4 - 6	35	17,1 % n = 6	25,86% n = 8	17,1 % n = 6	40,0 % n = 14
4 - 28	62,9 % n = 90	8,9 % n = 8	16,7 % n = 15	20,0 % n = 18	54,4 % n = 49
} 37,1 % (n = 41)					
2 - 3	39	28,2 % n = 11	30,8 % n = 12	12,8 % n = 5	28,2 % n = 11
1/2 - 2	14	50,0 % n = 7	21,4 % n = 3	21,4 % n = 3	7,2 % n = 1
1/2 - 3	37,1 % n = 53	34,0 % n = 18	28,3 % n = 15	15,1 % n = 8	22,6 % n = 12
} 77,4 % (n = 41)					

Tab. 16: Ergebnis der Heparinbehandlung von Mangelentwicklungen

Wie aus Tabelle 16 ersichtlich, sind die Ergebnisse einer Heparinbehandlung umso besser, je länger eine Heparintherapie durchgeführt werden konnte. In 62,9% (n = 90) konnte die Behandlung 4 Wochen und länger durchgeführt werden. Von ihnen wurden 54,4% der Kinder mit einer Geburtsperzentile von über 10 geboren. Schwere Mangelentwicklungen kamen in dieser Gruppe mit 8,9% nur in einem geringen Prozentsatz vor. Insgesamt war die Häufigkeit einschließlich der leichten Mangelentwicklung in dieser Gruppe 37,1% (n = 41).

Anders sehen die Behandlungsergebnisse in der Gruppe aus, die nur 1/2 bis 3 Wochen behandelt wurden. Hier werden nur in 22,6% (n = 41) Kinder mit einer Geburtssperzentile über 10 geboren. Häufig waren in dieser Gruppe mit 34% (n = 18) schwerste Mangelentwicklungen. Insgesamt lag die Zahl der Mangelentwicklungen bei 77,4% (n = 41). Die kurze Behandlungsdauer war dadurch bedingt, daß die Schwangerschaft entweder durch das Einsetzen spontaner Wehen beendet wurde oder wegen eines drohenden intrauterinen Todes vorzeitig beendet werden mußte.

Andere Autoren können diese Erkenntnisse zum Teil bestätigen. Chupin (13) beobachtete einen Anstieg reif geborener Kinder von 2 auf 56,5% bei Müttern mit Gestosesymptomatik unter einer Heparintherapie. Senft (51) konnte unter einer länger dauernden Heparintherapie eindeutig Gewichtszunahmen feststellen. Brandes (9) hat den Eindruck, daß die Heparintherapie eine Verbesserung von Nieren- und Plazentafunction bringt, die es ermöglicht, die Schwangerschaft bis zur fetalen Reife (Indikator L-S Ratio) zu verlängern.

2.6 Applikationsart

Die Heparintherapie wurde bei einem Teil der Patientinnen mit einer Dauertropfinfusion in der Dosierung von 30.000 bis 40.000 I.E. pro Tag bis zur Geburt durchgeführt. Bei einem anderen Teil wurde mit einer Dauertropfinfusion begonnen und dann später auf eine ambulante Behandlung mit subcutanen Injektionen Depotheparinen (z.B. Calciumheparinat oder Magnesiumheparinat) übergegangen oder es wurde von vornherein eine ambulante Heparinisierung mit Depotheparinen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Patientinnen in der Selbstinjektion unterwiesen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen gab es dabei keine Schwierigkeiten.

Die Dosierung betrug 20.000 und 12.500 I.E., die in 12-stündigen Intervallen wechselweise verabfolgt wurden. Wichtig war es nun zu wissen, ob der Applikationsmodus einen Einfluß auf das Behandlungsergebnis hatte. In der Tabelle 17 wird die Applikationsart dem Grad der Mangelentwicklung (Perzentile) gegenübergestellt:

Applikationsart	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10	Summe
keine Angabe	50,00 % n = 3	---	16,70 % n = 1	33,30 % n = 2	4,20 % n = 6
Dauertropf- infusionen	27,80 % n = 10	22,20 % n = 8	13,90 % n = 5	36,10 % n = 13	25,20 % n = 36
	63,90 % (n = 23)				
Depot- Heparine	13,00 % n = 10	14,30 % n = 11	24,70 % n = 19	48,00 % n = 37	53,80 % n = 77
	52,00 % (n = 40)				
Dauertropf- infusionen + anschl. Depot- Heparine	4,20 % n = 1	41,70 % n = 10	12,50 % n = 3	41,70 % n = 10	16,80 % n = 24
	58,30 % (n = 14)				
Summe	16,80 % n = 24	20,30 % n = 29	19,60 % n = 28	43,40 % n = 62	100,00 % n = 143

Tab. 17: Applikationsart in Gegenüberstellung zum Grad der Mangelentwicklung

Die Applikationsart scheint keinen wesentlichen Einfluß auf die Behandlungserfolge zu haben. Bei den Patientinnen, die nur mit einer Dauertropfinfusion behandelt wurden, traten sogar mit 63,9% (n = 23) die meisten Mangelentwicklungen auf, obwohl in dieser Gruppe wegen des gleichmäßig hohen Wirkspiegels des Heparins im Blut der Patientinnen die besten Erfolge hätten erwartet werden können.

Andererseits wurden gerade die Patientinnen mit einer Dauertropfinfusion behandelt, wo klinisch eine besonders schwere Mangelentwicklung zu erwarten war.

Man kann daraus schließen, daß es durchaus akzeptabel ist, eine ambulante Heparintherapie mit Depotpräparaten durchzuführen. Auch Berg (5,6) hat eine ambulante Therapie mit Depotheparinen - hier allerdings in einer low-dose Heparinisierung von zweibis dreimal 5.000 I.E. Depotheparinen pro Tag - durchgeführt und bei längerer und konsequenter Behandlung Erfolge gesehen.

2.7 Weitere therapeutische Maßnahmen

Als weitere therapeutische Maßnahmen kommen bei der Therapie der intrauterinen Mangelentwicklung durchblutungsfördernde Medikamente (z.B. Complamin^R), Bettruhe und Tokolytika (z.B. Partusisten^R) in Betracht. In der Literatur wird auch über den Versuch berichtet, die intrauterine Mangelentwicklung mit der intraamnialen Injektion von Aminosäuren zu therapieren (18,49). Zur weiteren therapeutischen Anwendung kamen in dem hier vorgestellten Kollektiv bei einigen Patientinnen nur die Bettruhe oder Tokolytika. Es ist bekannt, daß sich durch Bettruhe eine um etwa ein Drittel höhere uterine Durchblutung erzielen läßt (36).

Tabelle 18 auf der folgenden Seite zeigt, wie lange bei den heparinbehandelten Frauen eine zusätzliche Therapie mit Bettruhe in der Klinik durchgeführt wurde.

Bettruhe in Tagen	Perz. 1 u. < 1	Perz. 2-5	Perz. 6-10	Perz. > 10	Summe
0	12,9 % n = 8	12,9 % n = 8	22,6 % n = 14	51,6 % n = 32	43,4 % n = 62
	48,4 % (n = 36)				
1 - 14	24,4 % n = 11	26,7 % n = 12	20,0 % n = 9	28,9 % n = 13	31,4 % n = 45
	71,1 % (n = 32)				
15 - 29	18,7 % n = 3	25,0 % n = 4	12,5 % n = 2	43,8 % n = 7	11,2 % n = 16
	56,2 % (n = 9)				
30 - 40	10,0 % n = 2	25,0 % n = 5	15,0 % n = 3	50,0 % n = 10	14,0 % n = 20
	50,0 % (n = 10)				
Summe	16,8 % n = 24	20,3 % n = 29	19,6 % n = 28	43,4 % n = 61	100,0 % n = 143

Tab. 18: Zusätzlich durchgeführte Therapie mit Bettruhe

In 43,4% (n = 62) wurde überhaupt keine zusätzliche Therapie mit Bettruhe durchgeführt. Von diesen brachten 51,6 % (n = 32) ein reifes Kind mit einer Geburtsperzentile über 10 zur Welt. Selbst bei den Frauen, die 30 Tage und länger zusätzlich mit Bettruhe therapiert wurden, lag der Anteil der Kinder mit einer Geburtsperzentile über 10 bei 50,0% (n = 10). Man kann daraus mit Einschränkung schließen, daß die Bettruhe bei heparinbehandelten Frauen keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Andererseits war aus den Krankenunterlagen nicht zu entnehmen, welche Frauen zu Hause bettlägerig gewesen waren.

Zur Frage der zusätzlichen Tokolytikatherapie wurde keine eigene Tabelle erstellt, da das Zahlenmaterial hier zu gering war.

Bei 110 Patientinnen (77%) wurde überhaupt keine tokolytische Behandlung durchgeführt. 17 Patientinnen (11,9%) erhielten Tokolytika bis zu 14 Tagen. 7 Patientinnen (4,9%) bis zu 30 Tagen und 9 (6,3%) Patientinnen zwischen 30 und 40 Tagen. Es zeigte sich unter den Gruppen keine wesentlichen Unterschiede im Behandlungserfolg. Wie gesagt war das Zahlenmaterial aber zu gering, um eine statistisch signifikante Aussage über den zusätzlichen Wert der Tokolytikabehandlung in diesem Kollektiv zu machen.

3. Geburt

3.1 Neugeborenenenerstuntersuchungsbefund

Die Kinder wurden sofort post partum entweder von dem Geburtshelfer selbst oder von einem Pädiater untersucht. Es wurde hierbei unter anderem festgestellt, ob es sich bei dem Neugeborenen um ein reif geborenes, mangelgeborenes, frühmangelgeborenes, hochgradig mangelgeborenes oder frühgeborenes Kind handelte. Tabelle 19 zeigt die Verteilung dieser einzelnen Gruppen:

Neugeborenenenerst- untersuchungsbefund	Häufigkeit	
normalgewichtig	47,6 % (n = 68)	
Frühgeburten	8,4 % (n = 12)	
mangelgeboren	14,0 % (n = 20)	} 44,0 % (n = 63)
früh-mangelgeboren	24,5 % (n = 35)	
hochgradig mangelgeboren	5,5 % (n = 8)	
Summe	100,0 % (n = 143)	

Tab. 19: Neugeborenenenerstuntersuchungsbefund

In 47,6% (n = 68) kam es zu einer Geburt eines normalgewichtigen Kindes, in 8,4% (n = 12) zu einer Frühgeburt. Insgesamt wurden in 44% (n = 63) Mangelgeburten beobachtet, entweder als einfache Mangelgeburt, als Früh-Mangelgeburt oder als hochgradige Mangelgeburt.

3.2 Lebensfrische des Kindes (Apgar)

In der Klinik wird routinemäßig nach jeder Geburt der Zustand des Neugeborenen nach dem sogenannten Apgar-Schema bestimmt. Es werden hierbei bei dem Neugeborenen eine Minute post partum und 10 Minuten post partum die Herzfrequenz, die Atembewegungen, der Muskeltonus, die Reflexerregbarkeit und das Hautkolorit beurteilt und mit Punkten von 0 bis 10 versehen. Den Zustand des Kindes unmittelbar nach der Geburt kann man aufgrund der Gesamtpunktzahl des Apgar-Schemas folgendermaßen klassifizieren (47):

1. Apgar 9 - 10: entspricht optimal lebensfrisch
2. Apgar 7 - 8: entspricht noch lebensfrisch
3. Apgar 5 - 6: entspricht leichtem Depressionszustand = leichte Asphyxie
4. Apgar 3 - 4: entspricht mittelgradiger Depressionszustand = mittelgradige Asphyxie
5. Apgar 0 - 2: entspricht schwerer Depressionszustand = Schwere Asphyxie

In der Tabelle 20 sind zunächst die Apgar-Werte nach einer Minute aufgelistet. Bei 4 Frauen war in den Krankenunterlagen der Apgar-Wert nicht angegeben (n = 139). Zur besseren Übersicht werden die Apgar-Werte der normalgewichtigen, frühgeborenen und mangelgeborenen Kinder getrennt aufgeführt.

Appar 1'	Normalgewichtig Perz. > 10	Frühgeboren	Mangelgeboren Perz. < 10	Gesamt
9 - 10	81,2 % (n = 52)	41,6 % (n = 5)	39,7 % (n = 25)	89,0 % (n = 82)
7 - 8	12,5 % (n = 8)	16,7 % (n = 2)	11,1 % (n = 7)	12,2 % (n = 17)
5 - 6	3,1 % (n = 2)	25,0 % (n = 3)	15,9 % (n = 10)	10,8 % (n = 15)
3 - 4	1,6 % (n = 1)	---	7,9 % (n = 5)	4,3 % (n = 6)
0 - 2	1,6 % (n = 1)	16,7 % (n = 2)	25,4 % (n = 16)	13,7 % (n = 19)
Total	100,0 % (n = 64)	100,0 % (n = 12)	100,0 % (n = 63)	100,0 % (n = 139)

Tab. 20: Appgar-Werte 1 Minute post partum

Lebensfrische Kinder (Apgar 7 - 10) wurden bei den normalgewichtigen Kindern in 93,7% (n = 60) geboren. Bei den Frühgeborenen lag der Anteil der lebensfrischen Kinder bei 58,3% (n = 7) und bei den mangelgeborenen Kindern bei 50,8% (n = 32). Asphyktische Kinder (Apgar 0 - 6) wurden bei den normalgewichtigen in 6,3% (n = 4), bei den frühgeborenen in 41,7% (n = 5) und bei den mangelgeborenen in 49,2% (n = 31) geboren. Daraus läßt sich die Tendenz erkennen, daß frühgeborene Kinder etwas lebensfrischer sind als mangelgeborene Kinder. Diese Tendenz wird auch bei den Apgarwerten nach 10 Minuten bestätigt (vgl. Tabelle 21 auf der folgenden Seite).

Apgar 10'	Normalgewichtig Perz. $\geq$ 10	Frühgeborene	Mangelgeborene Perz. $\leq$ 10	Gesamt
9 - 10	96,9 % (n = 62)	66,6 % (n = 8)	63,5 % (n = 40)	79,2 % (n = 110)
7 - 8	100,0 % 3,1 % (n = 2)	83,3 % (n = 10)	76,2 % (n = 48)	8,6 % (n = 12)
5 - 6	---	16,7 % (n = 2)	12,7 % (n = 8)	3,6 % (n = 5)
3 - 4	---	---	7,9 % (n = 5)	---
0 - 2	---	16,7 % (n = 2)	23,8 % (n = 15)	8,6 % (n = 12)
Total	100,0 % (n = 64)	100,0 % (n = 12)	100,0 % (n = 63)	100,0 % (n = 139)

Tab. 21: Apgar-Werte 10 Minuten post partum

Nach 10 Minuten haben sich die meisten Neugeborenen deutlich erholt. Der Anteil der lebensfrischen Kinder liegt jetzt bei den normalgewichtigen bei 100% (n = 52), bei den frühgeborenen bei 83,3% (n = 10) und bei den mangelgeborenen bei 76,2% (n = 48). Auch hier ist der Anteil der lebensfrischen Kinder bei den mangelgeborenen Kindern etwas geringer als bei den frühgeborenen. Bei den 8,6% (n = 12) mit Apgar-Werten zwischen 0 und 2 handelt es sich um die bereits intrauterin abgestorbenen Kinder. Davon waren zwei frühgeborene und 10 mangelgeborene Kinder.

3.3 Geschlecht

Tabelle 22 gibt die Geschlechtsverteilung des Kollektivs wieder:

Geschlecht	♂	♀
n = 143	38,5 % n = 55	61,5 % n = 88

Tab. 22: Geschlechtsverteilung

Weibliche Neugeborene waren mit 61,5% (n = 88) in diesem Kollektiv überrepräsentiert. Frederick-North (22) gibt die Häufigkeit weiblicher Neugeborener ebenfalls mit 61% an. Greßhöner (25) fand ebenfalls eine Häufung weiblicher Neugeborener bei untergewichtigen Kindern.

3.4 Gewicht

Die Tabelle 23 gibt das Neugeborenengewicht in Gegenüberstellung zur Perzentile wieder. Zusätzlich wird die Anzahl der verstorbenen Kinder in den einzelnen Gewichtsgruppen angegeben:

Gewicht	Perz. < 1	Perz. < 10	Perz. 10+10	davon ver- storben
< 1000	5	1	1	5
1000-2000	4	3	-	1
- 1400	4	2	1	3
- 1600	3	3	1	2
- 1800	1	2	3	1
- 2000	1	4	2	-
- 2200	1	6	1	1
- 2400	3	7	3	1
- 2600	-	12	6	-
- 2800	-	6	9	1
- 3000	-	2	20	-
- 3200	-	-	5	-
3400	-	-	21	-
Total	15,4 % n = 22	33,6 % n = 48	51,0 % n = 73	14

Tab. 23: Neugeborenengewicht in Gegenüberstellung zur Perzentile (n = 143)

Insgesamt wurden 62 untergewichtige Kinder mit einem Geburtsgewicht bis zu 2.400 g geboren. Dies entspricht einem Prozentanteil von 43,4% (n = 62) am Gesamtkollektiv. Der Hauptanteil der insgesamt verstorbenen Kinder findet sich mit n = 13 in dieser Gruppe wieder. 15,4% (n = 22) wurden mit einer Perzentile unter 1, 33,6% (n = 48) mit einer Perzentile unter 10 und 51,0% (n = 73) mit einer Perzentile von 10 und darüber geboren.

3.5 Perinatale Mortalität

"Nach einer Definition der WHO werden als "perinatal verstorben" Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1.000 g erfaßt, die unter der Geburt und bis zum 7. Lebenstag ad exitum kamen. In der Bundesrepublik Deutschland dagegen werden als "perinatal verstorben" sowohl totgeborene mit einer Scheitel-Fersen-Länge < 35 cm als auch lebensgeborene, die bis zum 7. Lebenstag starben registriert" (23).

Nach dieser Definition gehen von den 143 hier vorgestellten Fällen 14 Fälle, das sind 9,8%, in die perinatale Mortalität ein. 12 Kinder waren bereits intrauterin abgestorben, eines verstarb 3 Tage post partum an einem Atemnotsyndrom, ein anderes in der ersten Stunde nach der Geburt wegen multipler Mißbildungen. Bei der Gruppe der intrauterin abgestorbenen Kinder handelte es sich mit Ausnahme von einem Fall, in dem das Kind wegen einer vorzeitigen Plazentalösung abgestorben war, um schwerste Mangelentwicklungen mit hochgradiger Plazentainsuffizienz. Die Heparinbehandlungsdauer wurde bei 10 der 14 Fälle insgesamt nicht länger als 14 Tage durchgeführt, so daß man naturgemäß keinen Therapieeffekt erwarten konnte. Bei den 4 Fällen, in denen die Behandlung länger als 14 Tage durchgeführt wurde, waren auch zwei Kinder mißgebildet. Eine schwere EPH-Gestose war in dieser Gruppe bei 7 Patientinnen aufgetreten. Es ist wichtig zu wissen, daß insgesamt 10 von den 14 verstorbenen Kindern in den ersten Jahren bis 1974 verstorben waren.

Tabelle 24 auf der folgenden Seite gibt in einer Übersicht sämtliche Daten der perinatal verstorbenen Kinder an.

Jahrgang	Behandlungs- beginn (SSW)	Applikations- art	Behandlungs- dauer in Wo- chen	EPH- Gestose	Geschl./Gew./Grö.	Geburts- woche	Perz.	Besonderes
1969	36	Dauertropf	3	-	♀ / 1.500 / 40	39	< 1	---
1970	32	Dauertropf	1	+	♂ / 1.300 / 39	33	5	---
1971	29	Dauertropf	2	-	♀ / 310 / 27	31	< 1	---
1973	35	Dauertropf	1	+	♀ / 1.350 / 42	36	< 1	---
1973	29	Dauertropf	1	+	♂ / 950 / 35	30	< 1	---
1974	30	Dauertropf	2 1/2	+	♀ / 950 / 38	33	< 1	---
1974	35	subcutan	1 1/2	+	♂ / 800 / 37	37	< 1	---
1974	32	Dauertropf	2	-	♀ / 1.300 / 37	34	< 1	Mißbildung
1974	31	Dauertropf	2	+	♀ / 1.240 / 39	33	1-5	---
1974	32	Dauertropf	1	+	♂ / 580 / 32	33	< 1	---
1975	30	subcutan	10 1/2	-	♂ / 1.150 / 37	40	< 1	Mißbildung 42
1976	36	subcutan	4 1/2	-	♂ / 2.700 / 49	40	5-10	Mißbildung
1977	31	subcutan	5	-	♂ / 1.940 / 48	36	1-5	vorz. Pla- zentablösg.
1977	36	Dauertropf	2	-	♂ / 1.450 / 42	38	< 1	Mißbildung

Tab. 24: Perinatale Mortalität (n = 14) in dem Kollektiv heparinisierter Mütter

3.6 Mißbildungen

In 13 der hier vorgestellten Fälle traten Mißbildungen auf. Tabelle 25 gibt die Art der Mißbildung im einzelnen wieder:

Art der Mißbildung	Anzahl (n = 13)
Multipel	3
Hackenfuß	2
Lippen-Kiefer-Caumenspalte	2
Kopfschiefhaltung	1
Hexadaktylie beider Füße	1
Mißbildung der linken Hand	1
Hüftgelenksdysplasie	1
Verdacht auf VSD	1
Mißbildung an Niere und Harnblase	1

Tab. 25: Art der Mißbildungen

Alle drei Kinder mit multiplen Mißbildungen sowie das Kind mit Mißbildungen an Niere und Harnblase sind perinatal verstorben. Insgesamt lag die Mißbildungsquote mit 13 Fällen bei 9,1% in diesem Kollektiv. Damit ist die Mißbildungsquote gegenüber einem Normalkollektiv in diesem Kollektiv deutlich erhöht. Nach Martius (44) kommt auf 100 gesunde Neugeborene 1 mißgebildetes Kind. Greßhöner (25) fand in dem Zeitraum 1963 bis 1969 an der Universitätsfrauenklinik in Berlin-Charlottenburg bei den Reifgeborenen eine Mißbildungsquote von 2,3%. Bei den untergewichtigen Kindern war in ihrem Kollektiv die Mißbildungsrate mit 9,2% ebenfalls deutlich erhöht. Das Retardierungen aller Formen auch bei Mißbildungen vorkommen, wurde auch von Wulf (63) beschrieben. Von den Kindern mit Mißbildungen hatten auch 3 chromosomale Aberrationen. Bei 2 Kindern handelte es sich um eine Trisomie 21, 1 Kind hatte eine E-Trisomie und ist perinatal verstorben. Bereits Wigglesworth (62) hat chromosomale Abnormitäten als Ursache für eine intrauterine Mangelentwicklung angegeben.

3.7 Art der Entbindung

Tabelle 26 gibt Auskunft über die Entbindungsart und deren Häufigkeit:

Entbindungsart	Häufigkeit (n = 143)	
spontan	65,0 % (n = 93)	
OP aus BEL	5,6 % (n = 8)	
sectio cäs.	21,0 % (n = 30)	} 29,4 % (n = 42)
Vakuumextraktion	6,3 % (n = 9)	
Forceps	2,1 % (n = 3)	

Tab. 26: Entbindungsart und Häufigkeit

65,0 % (n = 93) kamen spontan aus Schädellage zur Welt; in 91,0% (n = 30) wurde ein Kaiserschnitt durchgeführt. Damit war die Kaiserschnittfrequenz gegenüber 8% im Gesamtmaterial um fast das Dreifache erhöht. Die häufigste Indikation für eine Sectio war mit 22 Fällen die drohende kindliche Asphyxie; 2 Sectiones wurden wegen Muttermunddystokie nach 2 erfolglosen Einleitungsversuchen durchgeführt, 2 wegen einer Plazenta praevia totalis, 2 wegen Beckenendlage und jeweils 1 wegen einer vorzeitigen Lösung der Plazenta und einer Querlage.

Aus der Sectio-Gruppe starben 3 Neugeborene, davon ein Kind an den Folgen der vorzeitigen Plazentalösung, ein weiteres Kind an multiplen Mißbildungen und ein drittes Kind starb intrauterin ab ohne erkennbare Ursache. Die Frequenz der operativen Geburtsbeendigung lag insgesamt bei 29,4% (n = 42). Einen entsprechenden Prozentsatz findet man bei Storp (55), der die Anzahl geburtshilflicher Operationen bei Müttern von Mangelgeborenen mit 26,8% angibt. Im gesamten Material wurde von Kohring die operative Geburtsfrequenz in der Zeit von 1963 bis 1965 mit 10,3% und in der von 1966 bis 1969 mit 14,7% angegeben (39).

3.8 Farbe des Fruchtwassers

Aus der Tabelle 27 ist die Farbe des Fruchtwassers bei der Geburt zu entnehmen. Es sei vorausgeschickt, daß bei 24 Patientinnen in den Krankenunterlagen die Farbe des Fruchtwassers nicht vermerkt war.

Farbe des Fruchtwassers	Häufigkeit n = 119
klar bzw. milchig	85,7 % n = 102
grün bzw. gelb	14,3 % n = 17

Tab. 27: Farbe des Fruchtwassers

Klares bzw. milchigtrübes Fruchtwasser sind physiologische Befunde. In diesem Material wurde ein solch unverdächtiger Befund in 85,7 % (n = 102), eine Veränderung des Fruchtwassers dagegen in 14,3% (n = 17) der Fälle gefunden. Kohring (39) gibt für den Zeitraum 1963 bis 1965 bei den Gesamtgeburten eine Veränderung des Fruchtwassers mit 14,6% und für den Zeitraum 1966 bis 1969 mit 17,2% an. Der Prozentanteil, in dem eine Veränderung des Fruchtwassers auftrat, liegt also etwa gleich mit dem Prozentanteil des Gesamtgeburtenkollektivs. Bei den 12 bereits intrauterin abgestorbenen Feten fand man in 4 Fällen eine Veränderung des Fruchtwassers. Dies entspricht einem Prozentanteil von 33,3% bei den verstorbenen Kindern. In Übereinstimmung mit Hoffbauer (32) ergibt sich daraus ein nur begrenzter Wert der Amnioskopie für die Überwachung von Mangelentwicklungen.

3.9 Plazentagewicht

Aus technischen Gründen konnten von den Plazenten der heparinisierten Mütter nur 117 und nur hinsichtlich des Gewichts ausgewertet werden. Das Plazentagewicht wurde als "Frischgewicht" mit Eihäuten und Nabelschnur bestimmt. Dagegen wird das Plazentagewicht in der Literatur meist als "Reingewicht" ohne Eihäute und Nabelschnur angegeben. Die Ergebnisse sind daher nur bedingt vergleichbar mit denen anderer Untersucher.

Das unterschiedliche Plazentagewicht (gruppiert nach 100 g) der Plazenten heparinisierter Mütter ist der Tabelle 28 auf der folgenden Seite zu entnehmen. Dabei wurden zur besseren Übersicht die Plazenten von untergewichtigen und die von normalgewichtigen Neugeborenen getrennt aufgeführt.

Plazentagewicht	- 200	- 300	- 400	- 500	- 600	- 700	Summe
untergewichtige Neugeborene < 2.500 g	12,6 % (n = 10)	33,2 % (n = 17)	29,4 % (n = 15)	11,8 % (n = 6)	5,9 % (n = 3)	---	100,0 % (n = 51)
	82,3 % (n = 42)		17,7 % (n = 9)				
normalgewichtige Neugeborene > 2.500 g	---	3,0 % (n = 2)	24,2 % (n = 16)	31,8 % (n = 21)	25,8 % (n = 17)	15,2 % (n = 10)	100,0 % (n = 66)
	27,2 % (n = 18)		72,8 % (n = 48)				
Total	2,5 % (n = 10)	16,2 % (n = 19)	26,5 % (n = 31)	23,1 % (n = 27)	17,1 % (n = 20)	8,5 % (n = 10)	100,0 % (n = 117)
	51,2 % (n = 60)		48,7 % (n = 57)				

Tab. 28: Das Plazentagewicht (gruppiert nach 100 g) der Plazenten hyperinsulierter Mütter (n = 117)

Ein Plazentagewicht bis zu 400 g wurde bei den untergewichtigen Neugeborenen in 82,3% ($n = 42$) und bei den normalgewichtigen Neugeborenen in 27,2% ($n = 18$) gefunden. Im Gesamtkollektiv lag ein Prozentanteil von 51,2% ($n = 60$) an Plazenten bis zu einem Gewicht von 400 g vor. Busch (11,12) fand, daß die Plazenten von Mangelgeburten im Schnitt um ein Drittel leichter als die Plazenten normotropher Kinder sind. Er gibt das mittlere Gewicht von Plazenten Mangelgeborener bei 300 g, das mittlere Gewicht von Plazenten Normotropher bei 470 g an. Das mittlere Gewicht der Plazenten der heparinisierten Mütter lag bei 409 g. Hierbei muß man aber berücksichtigen, daß das Plazentagewicht in diesem Kollektiv vergleichsweise zu hoch bestimmt worden war (s.O.).

Es kann also festgestellt werden, daß die Hypoplasie der Plazenta durch die Heparintherapie kaum zu beheben ist. Der therapeutische Effekt des Heparins beruht wahrscheinlich auf einer verbesserten nutritiven Versorgung der Plazenta.

IV. Diskussion

Die bei intrauteriner Mangelentwicklung gefundenen Plazentabefunde führten zu der Idee, eine Therapie mit Antikoagulantien durchzuführen. Wie in der Einleitung schon teilweise erwähnt, handelt es sich hierbei nicht nur um eine Hypoplasie und Unterentwicklung der Plazenta, sondern man findet auch histologisch eine vermehrte Ablagerung von intervillösem Fibrin (59). Zahlreiche Untersucher haben auf diese makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Plazenta bei intrauteriner Mangelentwicklung hingewiesen (11,12,31,35,48).

Häufig ist die intrauterine Mangelentwicklung mit einer EPH-Gestose vergesellschaftet. (In diesem Kollektiv bei etwa 40%.) In den Plazenten von Müttern mit EPH-Gestose findet man ähnliche histologische Veränderungen wie in den Plazenten von Mangelgeborenen ohne EPH-Gestose (43,53,52).

Von den Antikoagulantien bietet die Heparintherapie folgende Vorteile:

1. Als Mucopolysaccharid - Poly-Schwefelsäureester mit einem Molekulargewicht von 17000 bis 20000 ist das Heparin nicht plazentagängig, d.h. es sind im Gegensatz zu den Cumarinen keine Nebenwirkungen am Feten zu befürchten.
2. Als Antikoakulanz verhindert das Heparin die Thrombenbildung in den dezidualen Arteriolen und verbessert den Blutfluß in ihnen.
3. Es erhöht die Durchblutung des intervillösen Raums, indem es
 - a) den Blutfluß aus den mütterlichen Gefäßen erhöht und

- b) die Ablagerung von inter- und perivillösem Fibrin durch seinen antikoagulativen Effekt verhindert. Dadurch wird der feto-maternale Stoffaustausch verbessert oder es wird zumindest eine weitere Verschlechterung verhindert.

Bekanntermaßen ist das Heparin ein starkes Antithrombin und entfaltet seine Antithrombinwirkung durch Verbindung mit einem Plasmaprotein, dem sogenannten Heparincofaktor. Darüberhinaus hat es auch eine, wenn auch schwächere, antithromboplastische Wirkung, indem es die Faktoren XII und XI (Hagemann- und Rosenthal-Faktor), die Faktoren VIII, IX und X (Antihämphiles Globulin), den Christmas-Faktor, den Stuart-Prower-Faktor sowie die Thrombozytenadhäsivität und Aggregation hemmt. Es konnte gezeigt werden, daß Heparin die Neutralisation der Serinprotease-Faktor Xa durch Antithrombin III enorm potenziert, wodurch die Prothrombinumwandlung gehemmt wird. Weiterhin ist der Kläreffekt des Heparins über die Dispergierung der Plasmalipide von Bedeutung. Die antifibrinolytische Wirksamkeit des Heparins ist nur schwach und kommt wahrscheinlich durch die Hemmung der antifibrinolytischen Faktoren zustande (24).

Es ist wichtig zu wissen, daß das Heparin ein reines Prophylaktikum ist, d.h., es entfaltet seine Wirksamkeit nur bei rechtzeitigem Einsatz, indem es die Ausfällung von Fibrin und damit die Verlegung der plazentaren Bluträume verhindert. Bereits aufgetretene Schäden können wahrscheinlich nicht mehr beseitigt werden. Theoretisch denkbar wäre es allenfalls, daß bei nicht so weit fortgeschrittenen Fibrinierungsprozessen die körpereigene Fibrinolyse gewissermaßen unter dem Schutz des Heparins einen Teil der Gerinnung wieder abbaut.

Auf jeden Fall hängt der Erfolg einer Heparinbehandlung von ihrem rechtzeitigen Beginn ab. Dies haben andere Untersucher bestätigt (1,13,41). Weiterhin ist der Erfolg der Therapie von einer zuverlässigen Ultraschall-Diagnostik der frühen Retardierung abhängig und nicht von dem Spiegel der Schwangerschaftshormone HPL und Östriol. Die Östriolbestimmung war im Untersuchungszeitraum deswegen so unzuverlässig, weil der Wert im 24-Stunden-Urin bestimmt wurde. Hierbei hatte es sich gezeigt, daß zu häufig falsch pathologische Werte gemessen wurden. Die Methode verlangt von der Patientin und dem Krankenhauspersonal, daß der Urin über 24 Stunden vollständig gesammelt wird, wobei nicht selten Sammelfehler unterliefen. Besser ist heute die Bestimmung des Östriols im Serum in den Morgenstunden mittels eines Radioimmunoessays. Die HPL-Werte sinken in der Regel erst dann ab, wenn die degenerativen Veränderungen der Plazenta (einschließlich der bereits erwähnten Fibrinablagerungen) ein größeres Ausmaß erreicht haben und ihre metabolische Funktion beeinträchtigen. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß die HPL-Werte für eine frühe Diagnostik der intrauterinen Mangelentwicklung kaum hilfreich sind. Die Serumöstriolwerte lagen bei der Sichtung des Material leider nicht vor. Östriol gilt aufgrund seines Metabolismus als ein Parameter für die fetoplazentare Einheit (38). Es ist daher zu erwarten, daß das Östriol früher eine Aussagekraft über den tatsächlichen Zustand der Feten bringt als das HPL, welches ausschließlich in der Plazenta gebildet wird und somit nur eine Aussage über den Funktionsstand der Plazenta gibt. In der Literatur wird zum Teil auch über eine gute Aussagekraft der Östriolwerte bei intrauteriner Mangelentwicklung berichtet, wobei eine besondere prognostische Bedeutung ein kontinuierlicher Abfall bei Serienbestimmungen zukommt (20,58). Somit wären die Östriolwerte ein zusätzlicher Parameter für die Früherkennung der intrauterinen Mangelentwicklung.

Wenn man also mit der Heparinbehandlung nur unter Bezug auf die Ultraschallbefunde und unter Verzicht auf den hormonalen Beweis durch die Schwangerschaftshormone beginnt und auch Erfolg hat, indem der Fet weiter wächst, ohne daß die Schwangerschaftshormone abgesunken sind, so kann der Einwand erhoben werden, daß man sich geirrt haben kann und daß der Fet auch ohne Heparinbehandlung weitergewachsen wäre. Beginnt man aber mit der Behandlung zu einem Zeitpunkt, an dem die Hormonwerte bereits signifikant abgesunken sind und an dem die Retardierung einen so hohen Grad erreicht hat, daß sich die fetalen Strukturen unterhalb der 10. oder gar der 5. Perzentile befinden, so hat man entweder keinen oder nur einen geringen Erfolg zu erwarten. Man setzt sich der Kritik aus, daß die Heparinbehandlung bei einer sehr deutlich nachweisbaren Retardierung mit Störung der hormonalen Funktion der Plazenta ineffektiv ist. Einen eindeutigen Beweis für die Wirksamkeit des Heparins könnte nur eine randomisierte Doppelblindstudie ergeben, wobei eine Hälfte einer Risikogruppe, in der man einen hohen Anteil an Mangelentwicklungen erwartet, mit Heparin und die andere Hälfte mit einem Placebo behandelt werden müßte. Bei diesem Verfahren dürfte der behandelnde Arzt nicht wissen, bei welchen Patienten er das Placebo bzw. Heparin applizierte. Eine vergleichende Studie einer Heparinbehandlung an Schwangeren mit herabgesetztem Zervikaltonus liegt vor (14,15). Hierbei wurde eine Hälfte des Kollektivs mit Heparin, die andere mit einem Placebo behandelt. Nach Angaben des Autors konnte in signifikanter Weise gezeigt werden, daß Heparin wirksam ist.

Bisher konnte nur ein Beweis für die Wirksamkeit des Heparins erbracht werden, und zwar ist dies die quantitative Bestimmung des Mikrofibrins in der Intermediärzone der Plazenta.

Dabei wurden mit Hilfe der Flächenintegration unter Anwendung der sogenannten Treffpunktzählmethode die Mikrofibrinabscheidungen in der Intermediärzone der Plazenta quantitativ bestimmt (33,59).

Die quantitative Aussage wird durch die Anwendung des sogenannten Mikrofibrindichtequotienten oder Mikrofibringrenzflächen-Dichte-Quotienten verdeutlicht. Es wird dabei die Treffpunktzahl pro Quadratcentimeter in einem Verhältnis zum Gesamtvolumen der Plazenta gebracht. Ein erhöhter Mikrofibrindichtequotient war nur in knapp 4% der Plazenten eutropher Reifegeborener anzutreffen, dagegen in mehr als 50% der Plazenten hypotropher Neugeborener. "Nach einer Heparinbehandlung konnte nur noch in drei von 21 Plazenten ein erhöhter Mikrofibrindichtequotient nachgewiesen werden." (33)

Die Kontrolle der Blutgerinnung während der Heparintherapie erfolgte durch folgende Tests:

1. Quicktest
2. Thrombinzeit
3. Heparintoleranztest
4. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Es kam nur gelegentlich zu Überdosierungserscheinungen, die sich besonders in Zahnfleischbluten, Nasenblutungen und manchmal auch in einer Hämaturie äußerten.

Zur besseren Überwachung der Frauen wurde ein Heparinpaß angefertigt, der allen in Behandlung stehenden Frauen ausgehändigt wurde. Er enthielt neben den persönlichen Daten die Injektionszeit sowie die Ergebnisse der Gerinnungsanalysen.

Wie im Kapitel über die Heparinbehandlung ausgeführt wurde, waren die klinischen Erfolge umso besser, je früher und je länger die Behandlung durchgeführt wurde. Dies steht im Gegensatz zu Baertschi, der bei einer Langzeitapplikation von Heparin bei der intrauterinen Mangelentwicklung keine Verbesserung der Plazentafunktion sah. Trotzdem setzt sich derselbe Autor dafür ein, Heparin in der Behandlung der intrauterinen Mangelentwicklung anzuwenden, solange Fibrinablagerungen als pathogenetisch bedeutungsvoller Faktor der fetalen Mangelentwicklung vermutet werden (2).

Eine kurze Behandlungsdauer war dadurch bedingt, daß die Schwangerschaft entweder durch das Einsetzen spontaner Wehen beendet wurde oder wegen eines drohenden intrauterinen Todes vorzeitig beendet werden mußte.

Zusammenfassend kann also folgendes gesagt werden:

1. Eine Frühdiagnostik der fetalen Retardierung mit Hilfe von Ultraschall ist für den Erfolg einer späteren Heparinbehandlung von wesentlicher Bedeutung.
2. Eine frühzeitig noch vor dem Absinken der HPL- und Östriolwerte begonnene, länger als 4 Wochen andauernde Heparinbehandlung ist erfolgreich und kann in über 90% der Fälle schwerwiegende Retardierungen verhindern.
3. Eine zu spät bei bereits fortgeschrittener Degeneration der Plazenta begonnene Behandlung bringt entweder keinen Erfolg mehr oder sie ist in der Lage, daß intrauterine Leben des Feten bis zu 2 oder 3 Wochen zu verlängern. Dann kann es auch zum intrauterinen Fruchttod kommen, wenn die Schwangerschaft nicht gut überwacht und rechtzeitig beendet wird.

V. Zusammenfassung

Nach Besprechung der Grundlagen einer Heparinbehandlung der intrauterinen Mangelentwicklung, wobei besonders auf die erhöhte Mikrofibrineinlagerung in diesen Fällen hingewiesen wird, wird über 143 Fälle wachstumsretardierter Feten berichtet, deren Mütter in den Jahren 1969 bis 1977 an der Universitäts-Frauenklinik in Berlin-Charlottenburg über unterschiedliche Zeiträume mit Heparin behandelt wurden. Es wird dabei insbesondere auf die anamnestischen Angaben der Mütter, den Schwangerschaftsverlauf nach Heparinbehandlung sowie auf die Geburt eingegangen.

Die dargelegten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Deutliche Zunahme des Alters der Mütter in diesem Kollektiv.
2. Keine besondere Häufung von Mangelentwicklungen bei Müttern und Vätern bestimmter Berufsgruppen
3. Zunahme von Mangelentwicklungen bei Müttern mit präexistenten Nierenerkrankungen
4. Zunahme von Mangelentwicklungen bei rauchenden Müttern
5. Auftreten einer EPH-Gestose in 38,5%. Dabei ist auffällig, daß mit dem Zunehmen des Schweregrades der EPH-Gestose auch der Schweregrad der Mangelentwicklung zunimmt
6. Die gemessenen HPL-Werte liegen in diesem Kollektiv zu einem großen Teil im Normbereich. Dies ist ein möglicher Effekt der Heparinbehandlung.

7. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit zur Dauer der Heparinbehandlung. Bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen und länger werden 54,4% eutrophe Kinder geboren. Bei einer Behandlungsdauer von 1/2 bis 3 Wochen sind es nur noch 22,6%.
8. Die Applikationsart des Heparins hat keinen wesentlichen Einfluß auf den Behandlungserfolg. Es kann daraus geschlossen werden, daß es akzeptabel ist, eine ambulante Heparintherapie mit Depot-Präparaten durchzuführen.
9. Zusätzliche therapeutische Maßnahmen wie Bettruhe und Tokolytika scheinen keinen weiteren Nutzen für den Behandlungserfolg zu bringen.
10. Es tritt eine Häufung von weiblichen Neugeborenen mit 61,5% auf.
11. 9,8% der Kinder sind perinatal verstorben. Dabei zeigt sich in dieser Gruppe, daß bei der Mehrheit der Mütter die Heparinbehandlung nicht länger als 14 Tage durchgeführt wurde.
12. Ein Auftreten von Mißbildungen unterschiedlichen Schweregrades ist in 9,1% der Fälle zu beobachten.
13. Eine Häufigkeit der operativen Geburtsbeendigung in 29,4% (sectio, VE, forceps). 21% wurden durch sectio cäs. abd. entbunden. Damit ist die Sectiofrequenz dreimal so hoch wie im Normalkollektiv.
14. Die Farbe des Fruchtwassers ist gegenüber dem Gesamtkollektiv nicht verändert. Bei den bereits intrauterin abgestorbenen Feten findet man in 33,3% eine Veränderung des Fruchtwassers.
15. Die Hypoplasie der Plazenta kann durch eine Heparinbehandlung nicht beeinflußt werden.

VI. Literatur

1. Anger, H.: Heparin als Therapiemodell in der Behandlung der Plazenta-Insuffizienz, Fortschr. Med. 92. Jg. (1974) Nr. 26, S. 1045 - 1048
2. Baertschi, U., Schmid, J.: Der Einfluß von Heparin auf die Plazentafunktion, Z. Geburtsh. Perinat. 178 (1974) S. 111 - 117
3. Baird, D., Thomas, A.M., Billewicz, W.Z.: Birth weights and Placental weights in Pre-Eclampsia, J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 64, 370 (1957)
4. Bellmann, O., Lang, N.: Humanes plazentares Laktogen (HPL) im Serum und seine diagnostische Bedeutung bei intrauteriner Wachstumsretardierung, Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) S. 97 - 109
5. Berg, D., Meltzer, V.: Outpatient management of placental insufficiency with heparin, J. Perinat. Med. 6., (1978) S. 141
6. Berg, D., Meltzer, V.: Ambulante Heparinisierung bei Placentainsuffizienz, Arch. Gynäkol.: 224/1-4 (113-114) 1977
7. Bolte, A., Hiller, H.J.: Die kindliche Entwicklung nach Plazentadysfunktion, Arch. Gynäk. 220, 227 - 247 (1976)
8. Boyce, A., Schwartz, D.: Smoking, Human Placental Lactogen and Birth Weight, Brit. J. Obst. and Gynaecol. December 1975, Vol. 82, 964 - 967
9. Brandes, J.M.: Controlling severe preclampsia in aggressive Hypotensive treatment only or in combination with chronic heparinisation. Combined project of the departments of Ob. and Gyn., Nephrology and Hematology. Rambon Government Hospital, Techn. Abankhoushy School of Medicine, Haifa, Pers. Mitteilung 1975

10. Brockmann, J.: Auswirkungen einer verbesserten Schwangeren- und Geburtenüberwachung auf den Neugeborenenstatus, Inaugural-Dissertation der FU Berlin 1982, 23
11. Busch, W.: Makroskop. und mikroskopische Plazentabefunde bei Mangelgeburten aus Einlingsschwangerschaften. In: Rippmann, E.T.: Die Spätgestose (EPI-Gestose). Schwabe, Basel-Stuttgart 1969
12. Busch, W.: Die Plazenta bei der fetalen Mangelentwicklung, Arch. Gyn. 212. 333 - 357 (1972)
13. Chupin, L., Gautier, G. and L. Colette: Applications of Calciparine in Obstetrics. Aus: Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen. E.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1980, S. 165 - 170
14. Chupin, L., Hermann, J.M. et al.: Effects de l'héparine dans l'hypotrophie foetale d'origine vasculaire maternelle. J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1978, 7, 849 - 854
15. Chupin, L., Hermann, J.M., Maillet, R., Colette, C.: Traitement Par l-Héparine De L'Hypotrophie Foetale D'Origine Vasculaire Maternelle, Journal des Maladies Vasculaires (Paris) Masson, 1979, 4, 99 - 102
16. Clavaro-Nunez, J.A., J. Botella Clusia, Am. J. Obst. and Gynec. 15, 1963, 234
17. M. Douglas Jones, Jr., M.D., Frederick L. Battaglia, M.D.: Intrauterine growth retardation, Am. J. Obst. Gynecol. March 1, 1977, 540 - 549
18. Dudenhausen, J.W., Gutsche, H.U.: Zur intrauterinen Ernährung des mangelversorgten Feten, Fortsch. Med. 91 (1973, Nr. 32, 1264 - 1268
19. Dudenhausen, J.W.: Klinische Bedeutung des humanen placentaren Laktogens in der 2. Schwangerschaftshälfte, Habilitationsschrift, Berlin März 1977, 27

20. Fischer, M.: Kardiotokographie; hrsg. v. Wolfgang M. Fischer, bearbeitet von W.M. Fischer, E. Halberstadt, H. Rüttgers, D. Berg. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, 20
21. Fitzhardinge, Steven, E.M.: The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics*, Vol. 50, No. 1, July 1972, 50 - 57
22. A. Frederick-North, Jr., M.D., F.A.A.P.: Small-for-Date Neonates. I. Maternal Gestational and Neonatal Characteristics. *Pediatrics*, Vol. 38, No. 6, Part I, 12/66, 1013 - 1019
23. Friedberg, V., Hiersche, H.-D.: Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, 411
24. Gastpar, H.: Pharmakologie und Pharmakokinetik des Heparins. Aus: Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1980, S. 19
25. Greßhöner, A.: Häufigkeit und perinatale Mortalität untergewichtiger Neugeborener bei den Erstlingsgeburten der Jahrgänge 1963 - 1969 an der Frauenklinik der Freien Universität unter besonderer Berücksichtigung sozialer und medizinischer Faktoren. Dissertation zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin, 1975, 112, 121
26. Gruenwald, P.: Infants of low birth weight among 5000 Deliveries, *Pediatrics*, Aug. 64, 157 - 162
27. Gohari, P., Hobbins, J.C.: Use of HPL in the diagnosis of intrauterine growth retardation, *Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 52, No. 1, July 1978, 127 - 128
28. Hobbins, J.C.: Diagnosis and Antepartum Management of Intrauterine Growth Retardation, *The Journal of Reproductive Medicine*, Vol. 21, No. 3 (1978), 319

29. Hörmann, G.: Die plazentaren Entwicklungsstörungen und ihre klinische Bedeutung, Zbl. Gynäk. 80, 1103 (1951)
30. Hoffbauer, H., Busch, W.: Die Erfolge einer Dauerheparinisierung bei intrauteriner Mangelentwicklung, aus: Perinatale Medizin, Bd. III, 4. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin, 4. - 6. November 1971
31. Hoffbauer, H., Vogel, M.: Pathologische Fibrinierung der Plazenta und ihre Bedeutung für den fetomaternen Stoffaustausch. Aus: Perinatale Medizin, Bd. VI, 7. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin, 13. - 17. November 1974
32. Hoffbauer, H., Staffeldt, K., Böttcher, H.: Über den Wert der Amnioskopie bei Gestosen. Aus: Die Spätgestose, hrsg. von E.T. Rippmann, Basel 1969, 169
33. Hoffbauer, H., Vogel, M., Pett, A.: Über die Diagnose und Therapie von Mangelentwicklungen unter besonderer Berücksichtigung des Heparins. Vortrag EPH-Gestose Kongreß, Kairo 1978
34. Hosemann, H.: Schwangerschaftsdauer und Neugeborenenengewicht, Arch. Gynäk. 176, 109 - 123, 1948
35. Huber, C.P., Carter, J.E., Vellios, F.: Lesions of the circulatory systems of the placenta, Am. J. Obst. and Gyn., Vol. 81, No. 3, 560 - 573, 1961
36. Husstedt, W.: Therapie des mangelversorgten Feten, Fort. Med. 99 (1981) 10, 354 - 356
37. Kleinert, P.: Die prognostische Bedeutung der radioimmunologischen Bestimmung von Human Placental Lactogen im Serum für den Verlauf der späten Schwangerschaft, Inaugural-Dissertation der FU Berlin, 1980, 39
38. Knapstein, P., Melchert, F.: Biochemische Überwachung der Risikoschwangerschaft, Gynäkologe 11, 151 - 164 (1978)

39. Kohring, E.: Vergleich der geburtshilflischen Operationen der Zeiträume von 1963 bis 1965 und von 1966 bis 1969 an der FU Berlin-Charlottenburg, Inaugural-Dissertation der FU Berlin 1981, 76
40. Krause, W.: Das Verhalten der utero-plazentaren Durchblutung in Gegenüberstellung zu hormonanalytischen Untersuchungen bei der intrauterinen Retardierung und unter dem Einfluß einer intravenösen Langzeitheparinapplikation, Z. Geburtsh. u. Perinat. 181 (1977) 352 - 357
41. Künzel, W.: Die Therapie des Feten während der Schwangerschaft. Möglichkeiten und Grenzen, Fortsch. Med. 97 (21) 975-80, 991-4/7, Jun. 79/ED = 1979.09
42. Kyank, H., Sommer, K.H., Frenzel, J., Schwarz, R.: Geburtshilfe. VEB Georg Thieme Leipzig, 1980, 285
43. Ludwig, H.: Pathologische Fibrinierung bei Spätgestose, in: von Rippmann, E.T. (Hrsg.): Die Spätgestose, Schwabe, Basel, 1970, 69 - 94
44. Martius, J.: Lehrbuch der Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
45. Morris, N., Osborn, S.B., Payling Wright, H.: Effective circulation of the uterine Wall in late Pregnancy, Lancet, 1955, 12, 323
46. Pschyrembel, W., Dudenhausen J.W.: Grundriß der Perinatalmedizin, Walter de Gruyter, Berlin/New York 1972, 149
47. Pschyrembel, W.: Praktische Geburtshilfe und geburts-hilfliche Operationen. Walter de Gruyter, Berlin/New York, 1976, 14. Aufl., 177
48. Reichwein, D., Vogel, M.: Formen und Häufigkeit materno-plazentarer Durchblutungsstörungen bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichts- und Reifeklassen, Z. Geburtsh Perinat. 176 (1972) 364 - 378

49. Saling, E., Salchow, P., Dudenhausen, J.W.: Intrauterine Ernährung des Feten. Erste Untersuchungen. In: Saling, E., Schulte, F.J.: Perinatale Medizin, Bd. II, 3. Deutscher Kongreß für Perinatale Medizin, Berlin 1970, Thieme, Stuttgart, 1972
50. Scott, J.M., Jordan, J.M.: Placental insufficiency and the small-for-date baby. Am. J. Obst. Gyn. Vol 113, No. 6, 1972, 823 - 832
51. Senft, H.H., Kugener, W., Korte, W.: Pathologie und Klinik der retardierten Kindesentwicklung. Fortsch. Med. 95. Jg. (1977) Nr. 39, 2397 - 2402
52. Sheppard, B.L., Bonnar, J.: The Ultrastructure of the Arterial Supply of the Human Placenta in Pregnancy complicated by fetal Growth Retardation, Brit. J. of Obst. and Gyn., 1976, Vol 83, 948 - 959
53. Siegel, P.: Eklampische Plazentaveränderungen und intrauteriner Fruchttod. Arch. Gynäk. 195, 428 (1961)
54. Spellacy, N.W., Facog, W.C.: Human Placental Lactogen and Intrauterine Growth Retardation. Obst. and Gyn. Vol. 47, No. 4, April 1976, 446 - 448
55. Storp, D.: Untersuchungen über das Vorkommen von Frühgeborenen, Mangelgeborenen und Frühmangelgeborenen in den Jahren 1971 - 1974. Inaugural-Dissertation der FU-Berlin, 1976, 8
56. Struck, H.: Alters- und Paritätseinflüsse der Mutter auf Schwangerschaft und Geburt. Inaugural-Dissertation der FU-Berlin, 1974, 4
57. Thalhammer, O.: Pränatale Dystrophie. Z. Kinderheilk., Bd. 91, 193 - 212 (1964)
58. Trolle, D.: The prognostic and diagnostic value of total estriol in urine and in serum and of human placental lactogen hormone in serum in the last part of pregnancy. Am. J. Obst. Gyn. 126: 834, 1976

59. Vogel, M.: Mikrofibrinabscheidungen in der Placenta eutropher und hypotropher Reifgeborener. Pers. Mitteilung
60. J. Warkany, M.D., B.B. Monroe, M.D., and B.S. Sutherland, M.D. Cincinnati: Intrauterine Growth Retardation, Am. J. of Diseases of Children, Vol. 102, Aug. 1961, 127-157
61. Wigglesworth, J.S.: Experimental retardation in the fetal rat. J. Path. Bact. 88.1 (1964)
62. J.S. Wigglesworth, M.D.: Foetal Growth Retardation, Brit. Med. Bull. 1966, 13 - 15
63. Wulf, K.-H.: Das Placentainsuffizienzsyndrom (Ein klinisches Konzept). Z. Geburtsh. u. Perinat. 185 (1981), 2 - 11

Ganz herzlich möchte ich mich an
dieser Stelle bei Herrn Prof.
Dr. med. H. Hoffbauer bedanken,
der mir freundlicherweise das
Thema überlassen und mir Unter-
stützung und Beratung gewährt
hat.

Lebenslauf

Ansgar Pett, geboren am 12. November 1951 in Teltow

Vater: Dr. Ernst Pett, geboren am 4. Dezember 1914 in Berlin,
Beruf: Pfarrer

Mutter: Gisela Pett geborene Zühlke, geboren am 28. November
1921 in Berlin, Beruf: Hausfrau

Eheschließung mit der Lehrerin Kathleen Richter am 26. März
1981

Schullaufbahn:

- | | |
|-------------------------|---|
| März 1958 bis März 1964 | : Conrad-Schule in Berlin-Wannsee |
| März 1964 bis März 1968 | : Dreilindenoberschule in Berlin-Wannsee |
| März 1968 bis Jan. 1971 | : Fichtenberg-Oberschule in Berlin-Steglitz |
| 14. Januar 1971 | : Allgemeine Hochschulreife (Abitur) |

Studien- und Berufslaufbahn:

- | | |
|------------------------------|---|
| Februar 1971 bis April 1973: | Tätigkeit als Pflegehelfer in verschiedenen Berliner Krankenhäusern wegen des "Numerus Clausus" |
| 1. April 1973 | : Einschreibung im Studienfach Humanmedizin an der Freien Universität Berlin |
| 29. Mai 1979 | : Approbation als Arzt |
| Juni 1979 bis April 1980 | : Tätigkeit als Arzt im Krankenhaus Waldfrieden auf der gynäkologischen Abteilung |
| ab Juni 1980 | : Tätigkeit als Arzt im städtischen Krankenhaus am Urban auf der gynäkologischen Abteilung |

